



Etude de nouvelles réaction. Application à la synthèse de systèmes polycydiques.

Célia Alameda

► To cite this version:

Célia Alameda. Etude de nouvelles réaction. Application à la synthèse de systèmes polycydiques.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2006. Français. NNT : . pastel-00001915

HAL Id: pastel-00001915

<https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00001915>

Submitted on 23 Jan 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

par

CELIA ALAMEDA ANGULO

**Etude de nouvelles réactions.
Application à la synthèse de systèmes
polycycliques.**

Soutenue le 23 / 03 / 2006 devant la commission d'examen

JEAN-CLAUDE FIAUD

ANGE PANCRAZI

DIDIER DESMAELE

BEATRICE QUICLET-SIRE

SAMIR ZARD

Président

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

*A mi abuelo Jose María, por haberme
desvelado el secreto del mundo de los
colores*

A Jean-François

A mis padres

A mi hermana Alicia

A mi buena estrella

MERCI !!!

Tout d'abord, je voudrais remercier le Professeur Jean-Claude Fiaud d'avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse.

De la même façon, je voudrais remercier le Dr. Ange Pancrazi et le Dr. Didier Desmaële d'avoir consacré leur temps à la lecture, à l'examen et à la correction de mon manuscrit de thèse.

A ce point je voudrais remercier le Professeur Samir Zard de m'avoir accepté avec autant d'enthousiasme dans son laboratoire et de m'avoir aidé dans la recherche d'une bourse pour mes trois années de thèse. Je voudrais le remercier aussi pour son optimisme face aux problèmes rencontrés et de m'avoir toujours encouragé dans les moments les plus difficiles. Aussi, je voudrais le remercier pour tout ce qu'il m'a appris en chimie organique !

Je tiens à remercier le Dr. Béatrice Quiclet-Sire pour toute sa gentillesse, sa patience, sa disponibilité, sa complicité, sa confiance ... Merci beaucoup de m'avoir aidé, encouragé et épaulé pendant ces dernières années. Sans toi, le laboratoire n'aurait jamais été si agréable. Merci beaucoup pour tout, Béra.

Je voudrais, à ce point, remercier le Dr. Fabien Gagosz, de m'avoir fait le cadeau de son amitié. Merci pour ta complicité et ta gentillesse. Merci de m'avoir poussé quand je n'avance pas si vite, merci pour tout ton aide et pour ton sourire.

Je voudrais remercier également le Dr. Joëlle Prunet pour sa gentillesse et sa patience à l'heure de répondre à toutes mes questions concernant la stéréochimie de mes composés. Merci pour ton soutien et ta confiance.

Je voudrais remercier Mme. Brigitte Oisline, notre super secrétaire !!! Merci beaucoup pour ton aide et ta grande disponibilité pour résoudre n'importe quel type de problème ou de doute. Mais aussi merci pour ton amitié et pour tes conseils ; merci beaucoup de m'avoir écouté et de m'avoir toujours encouragé. Merci Brigitte !.

Je voudrais aussi remercier Mme. Lelia Lebon, pour sa complicité et son écoute. Merci beaucoup de m'avoir autant aidé. Merci d'avoir été toujours souriante et disponible, toujours prête à me consacrer du temps. Merci beaucoup pour ton aide !.

Je voudrais aussi remercier Dr. Issam Hanna pour son calme, son intérêt et sa gentillesse.

Maintenant, je voudrais remercier à tous les membres du **DCSO**. Pendant ces dernières années, j'ai connu beaucoup de monde, de différents pays et de différentes cultures. J'ai beaucoup appris, au niveau personnel ainsi qu'au niveau professionnel, de chaque un d'entre vous. Cette expérience m'a permis de grandir et, de la même façon, m'a appris à réagir dans les bons comme dans les mauvais moments.

Il y a certains d'entre vous que je voudrais remercier plus particulièrement. Merci à :

- **Gillou**, d'avoir été mon ange protecteur !.
- **Michiel** ! Je ne sais pas par où commencer : je voudrais te remercier tout d'abord pour ton amitié, ta confiance et ta complicité. Merci pour tout ton aide, pour ta gentillesse et pour ta curiosité. Merci de ton soutien et de ta foi. Tu vas beaucoup me manquer et je penserai toujours à toi en écoutant Brel. A bientôt Michiel ...Ah ! merci beaucoup aussi pour les bières tout au long de ma thèse.
- **Thomas, Thomas** ! quel personnage ... Tu sais que tu vas me manquer !!! (bien sur, ta musique pas du tout). Merci de ton amitié et de ta complicité. Merci beaucoup de m'avoir écouté et de tous tes conseils.

- **Cathy**, pour ta gentillesse, ta complicité, et ta patience. Merci beaucoup pour ton sourire complice et pour ta bonne humeur 😊.
- **Nicolas**. C'est vraiment dommage que je n'ai pas pu profiter plus de toi : tu arrives et moi je pars. Merci de ton amitié, de m'avoir autant encouragé, de ton sourire et de ton optimisme. Tu es un rayon du soleil pour le labo !.
- **Juan**, pour ta bonne humeur et ton amitié. J'espère que là où tu seras, tu seras heureux !.
- **Myriam**, pour ta douceur, ta sensibilité et ta complicité.
- **Emilie**, pour ton sourire, ta joie de vivre et ton enthousiasme.
- **Soizic**, pour ta gentillesse, ta douceur et pour ton sourire infatigable.
- **Xavi**, merci pour tout ton aide, pour ta gentillesse et ta patience.
- **Patrick**. Je n'oublierai jamais ta bonne humeur, ton sourire et ta joie de vivre.
- **Julie**, merci pour ta gentillesse et ta patience avec moi quand l'appareil de RMN était en panne !. Merci pour ta confiance et ta complicité.
- **Andrea**, pour ta énorme gentillesse, pour être si douce et si adorable.
- **Stéphanie**, pour ta confiance. Merci d'avoir partagé avec moi tes rires et tes larmes. Merci pour tout.
- **Jacques Alexis**, pour avoir partagé ton talent avec moi. Merci de ta complicité.
- **Ali**, pour ta bonne chance (merci beaucoup pour ta super pomme de pin)
- **Olga et Camilla**, pour leur protection et leur complicité !.
- **Graciela**, pour ta complicité et pour tous ces bons moments qu'on a passé ensemble.

- **Jean Pierre**, pour ta disponibilité et ta bonne humeur. Tu as été vraiment incroyable dans le « French CanCan » !!!.

Je profite de cette opportunité pour remercier les gens que j'ai rencontré à Rennes, qui ont fait beaucoup de choses pour moi et dont je n'ai pas pu remercier comme ils le méritent:

- Je remercie le Dr. Christian Bruneau de m'avoir accepté dans son laboratoire, de sa gentillesse en vers moi et de sa confiance.
- Dr. Jean-Luc Renaud. Merci pour tout, Jean-Luc. Merci de m'avoir appris à être un bon chimiste et de m'avoir donné le goût pour la recherche. Merci pour ta patience et ta gentillesse. Merci pour ta confiance et pour m'avoir autant aidé. Et surtout merci beaucoup pour ton amitié. Je n'oublierai jamais ton sourire et ta bonne humeur. Tu as été plus qu'un « chef » pour moi, tu es un ami !. Merci ...
- Dr. Riman Aoun. Merci, merci et merci mille fois pour tout ton aide. Merci de m'avoir fait le cadeau de ton amitié ; merci de ta confiance et de ton soutien. Et surtout merci pour ta patience. Tu as été comme une grand sœur pour moi. Merci beaucoup pour tout, Riman.
- Et finalement, je voudrais remercier tout le monde du laboratoire, de leur gentillesse et de leur amitié. Merci de m'avoir accueilli les bras ouverts et de m'avoir fait sentir comme chez moi !!! Merci à tous.

Ahora me gustaría dar las gracias a la gente que más quiero en el mundo!!!

- ❑ Querría dar las gracias a mis padres. Gracias por haberme educado en el respeto, en la tolerancia y en el amor al prójimo. Gracias por haberme contagiado vuestra sed de aventuras. Gracias por haberme dado el lujo de viajar, de conocer otros países y otras gentes. Gracias por haberme dado alas para volar lejos y por haberme regalado la libertad. Gracias por todo el amor que me habeis dado. Os quiero y os querré siempre.
- ❑ A mi hermana Alicia querría darle las gracias por haber sido y seguir siendo la niña de mis ojos. Desde pequeñina, me regalaste tu ternura y compartistes conmigo tu alegría. Eres la chispa de mi vida. Tu mano y la mía siempre estarán unidas, siempre. Te quiero, chiquitina.
- ❑ Gracias a mis abuelos Lorenzo y Jose María, a mis abuelas María y Rosario, a Oliva y a mis tías Pilar y Carmen, por su amor, por su cariño y por creer en mí. Me siento orgullosa de formar parte de esta familia.
- ❑ Gracias a mis amigas María, Ana, Marta y Alba, por su apoyo y su amistad.
- ❑ Merci beaucoup Annie pour ton amitié, pour ta complicité, pour ton soutien (Dieu seul sait combien tu m'as aidé) et pour ton amour. Merci beaucoup Annie.
- ❑ Gracias Jeff. Que mejor manera de decirte lo que siento que un poema. Para ti, mi amor:

Tú eres mi voz,
mi susurro, mi canto,
mi esperanza, mi deseo,
mis ganas, mi llanto.
Eres mi despertar,
mi sol, mi día;
eres mi noche,
mi cielo estrellado, mi melancolía.
Eres tú a quien busco
en el murmullo de las olas del mar,
en el silencio de las hojas de otoño,
en el canto del poeta que viene y se va.
Tú eres mi alma,
mi camino, mi descanso;
aquél a quien espero,
a quien amo.
Eres mi principio,
eres mi fin;
eres mi no, eres mi sí.
Tú eres mi llanto y mi alegría,
mi ternura y mi risa.
Es gracias a ti que el sol
se asoma por mi ventana,
que las flores me sonrían,
que la vida me acompaña.
Decirte gracias me parece poco,
decirte que te quiero me parece poco,
decirte que te amo me parece poco.
Decirte que sin ti,
sin tu amor, sin tu cariño,
sin tu paciencia, sin tu alegría,
todo esto no tendría sentido,
me parece poco.
Te lo digo como poeta,
te lo digo como amiga,
te lo digo como amante:
gracias por todo.

A Jeff

□ Y gracias a Dios, por lo que ya sabe.

Ce travail a fait l'objet des publications suivantes:

- "On the [2,3] Sigmatropic Rearrangement of Allylic Nitro Compounds"

Celia Alameda-Angulo, Béatrice Quiclet-Sire, Elmar Schmidt, Samir Z. Zard

Org. Lett. **2005**, 7, 3489.

- "An Expedient Approach to Allenes and Polycyclic Structures using Propargyl Radicals"

Celia Alameda-Angulo, Béatrice Quiclet-Sire, Samir Z. Zard

Tetrahedron Lett. **2006**, 47, 913.

Pour une meilleur lecture du manuscrit, les composés cités dans la littérature sont numérotés en chiffres romains et gras (ex : **II.03**). Les composés synthétisés au cours de ces travaux sont décrits en chiffres romains, gras et soulignés, afin de les différencier des autres (ex : **II.51**).

Sommaire

Chapitre 1: Introduction à la chimie radicalaire des xanthates

I	Principes de la chimie radicalaire par propagation de chaîne	9
1-	Introduction	9
2-	Méthode à l'hydruure de tributylétain	11
II	La chimie radicalaire par transfert d'atome ou de groupe	13
1-	La chimie radicalaire par transfert d'atome : Kharasch	13
2-	La chimie radicalaire des xanthates	15
2a-	Réaction de Barton-McCombie	17
2b-	Principe de la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe	19
III	Synthèse des xanthates	22
1-	Par déplacement d'un groupe partant avec un sel de xanthogénate	22
2-	Par réaction entre un accepteur de Michael et un sel de xanthogénate	23
3-	Par réaction entre un carbanion et un <i>bis</i> -xanthate	24
4-	Par voie radicalaire	25
4a-	Par réaction entre un composé diazo et un <i>bis</i> -xanthate	25
4b-	Par réaction entre un xanthate et un accepteur radicalaire	26
IV	Application synthétique de la chimie radicalaire des xanthates	27
1-	Additions sur les oléfines	27
2-	Cyclisations	29
3-	Additions sur des aromatiques	31

4- Applications à la synthèse totale	33
5- Allylations	34
6- Polymérisation vivante	36
7- Les xanthates comme source de radicaux alcoxycarbonyles, acyles, stannyles, azotés, ...	36
8- Transformations du groupement xanthate	39
<u>8a</u> - Par voie radicalaire	39
<u>8b</u> - Par voie ionique	41

Chapitre 2: Réarrangement [2,3] sigmatropique des nitrés allyliques en alcools allyliques

I	Synthèse des dérivés nitrés allyliques	47
1-	Par introduction du groupe nitré sur la molécule	47
2-	Formation des dérivés nitrés allyliques avec une création d'une liaison C-C dans la molécule	50
<u>2a</u> -	A l'aide d'aryle vinyle sulfoxydes	50
<u>2b</u> -	La méthode de Hwu	51
<u>2c</u> -	La réaction de Knoevenagel	51
<u>2d</u> -	La réaction de Henry	53
<u>2e</u> -	L'addition de Michael	54
II	Aux origines de nos travaux	54
1-	Introduction	54
2-	Autres réarrangements sigmatropiques [2,3] dans la littérature	55
3-	Travaux de Bernard Barlaam	59
<u>3a</u> -	Premières résultats	59

<u>3b</u> - Etude mécanistique	62
<u>3c</u> - Premières applications dans la littérature	67
III Modification de la procédure et résultats	68
1- Mise au point de la réaction par Elmar Schmidt	68
2- Résultats expérimentaux	69
IV Conclusion	83

Chapitre 3: Nouvelle méthodologie de synthèse d'allènes et de structures polycycliques à partir de radicaux propargyliques.

I Les radicaux propargyliques	87
1- Introduction	87
2- Nature et synthèse des radicaux propargyliques	87
<u>2a</u> - Le radical propargylique comme hybride de résonance : étude physico-chimique	87
<u>2b</u> - Réactivité des radicaux propargyliques liée à sa nature hybride	89
3- Conclusion	91
II Applications de la chimie des radicaux propargyliques : introduction du groupe alcyne	92
1- La chimie des radicaux propargyliques dans la littérature	92
2- Les radicaux propargyliques et la chimie radicalaire de xanthates : premiers résultats	96
<u>2a</u> - Synthèse des <i>S</i> -propargyl xanthates	97
<u>2b</u> - Additions radicalaires inter- et intramoléculaires	99

III	Nouvelle réactivité des radicaux alléniques engendrés par la chimie radicalaire des xanthates	101
1-	Travaux précédents : Blechert et <i>coll.</i>	102
2-	Obtention d'allènes différemment substitués.	105
<u>2a-</u>	Formation du radical propargylique par addition intermoléculaire	107
<u>2b-</u>	Formation directe du radical propargylique	115
3-	Application : synthèse de structures polycycliques	117
<u>3a-</u>	A partir des allènes tétrasubstitués	117
<u>3b-</u>	A partir des allènes di- et trisubstitués	124
IV	Conclusion et perspectives	130

Chapitre 4: Synthèse de systèmes polycycliques à partir de dérivés nitrés allyliques.

I	Accès aux lactones allyliques à partir des nitrés allyliques	135
1-	Aux origines de nos travaux : résultats de Bernard Barlaam	135
2-	Résultats expérimentaux	137
<u>2a-</u>	Synthèse des précurseurs	137
<u>2b-</u>	Obtention des lactones allyliques	140
3-	D'autres accès possibles aux lactones allyliques	142
II	Dichlorométhylénation des lactones allyliques	146
1-	Dichlorométhylénation de composés carbonylés	146
<u>1a-</u>	Principe de la réaction : choix des réactifs	146
<u>2b-</u>	Dibromo- et difluorométhylénation	150

2-	Résultats expérimentaux	152
III	Réarrangement de Claisen : formation de cycles à sept chaînons avec une fonction α,α-dichlorocétone	156
1-	Le réarrangement de Claisen	156
2-	Résultats expérimentaux : obtention de systèmes bicycliques différemment substitués	162
3-	Méthodes alternatives pour la synthèse de systèmes cycliques à sept chaînons	165
IV	Modifications des systèmes bicycliques α-dichlorocétones	167
1-	La transposition de Favorskii des α,α -dichlorocétones	167
	<u>1a</u> - Principe de la réaction	167
	<u>1b</u> - Résultats expérimentaux	169
2-	Réduction des atomes de chlore	172
V	Conclusion et perspectives	173

Partie Expérimentale

Généralités	179
Récapitulatif des molécules	183
Modes opératoires	191
Chapitre 2	191
Chapitre 3	243
Chapitre 4	301
Références Bibliographiques	333

Chapitre 1

Introduction à la chimie radicalaire des xanthates

I. Principes de la chimie radicalaire par propagation de chaîne

1- Introduction

La chimie radicalaire connaît depuis quelques années un grand succès et ses applications en synthèse organique sont devenues très fréquentes.¹

Dans ce chapitre nous allons nous consacrer à la chimie radicalaire par propagation de chaîne.

Le mécanisme d'un processus radicalaire par propagation de chaîne comporte trois étapes :

- l'amorçage est l'étape de génération d'un radical par rupture homolytique d'une liaison faible. Il existe deux voies de rupture : thermique et lumineuse (UV-visible).

La plupart du temps, les amorces sont choisis selon deux critères : leur temps de demi-vie à la température du processus radicalaire et la nature du radical généré (Schéma 1.1).

1 (a) *Radicals in Organic Synthesis*, Renau, P.; Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1 et 2. (b) Giese, B.; Kopping, B.; Göbel, T.; Dickhaut, J.; Thomas, G.; Kulicke, K. J.; Trach, F. *Org. React.* **1996**, 48, 301. (c) *Les radicaux libres en chimie organique*, Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J.; Masson: Paris, **1993**. (d) *Free radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Motherwell, W. B., Crich, D.; Academic Press: London, **1991**. (e) Curran, D. P. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4, Semmelhack, M. F.; Trost, B. M., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, p 715-830. (f) *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Giese, B.; Pergamon Press: Oxford, **1986**.

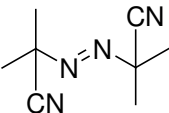
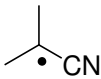
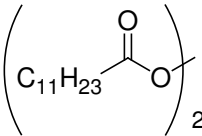
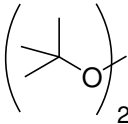
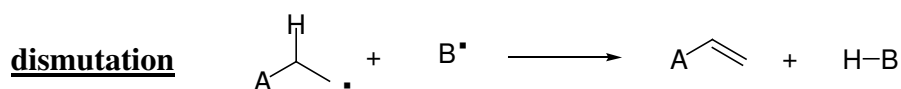
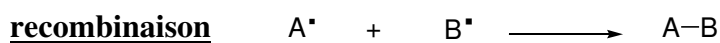
Nom	Formule	Initiation ($t_{1/2}$)	Radicaux produits
azobisisobutyronitrile (AIBN)		thermique (1 h à 85°C)	
peroxyde de lauroyle (DLP)		thermique (1 h à 85°C)	$C_{10}H_{21}-CH_2^{\bullet}$
peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle (DTBP)		thermique (1 h à 150°C)	CH_3^{\bullet}

Schéma 1.1: Trois exemples d'amorces.

- la propagation est l'étape où ont lieu différentes transformations du radical.

Les différentes transformations subies par le radical dans cette étape de propagation peuvent être des additions, des éliminations (fragmentation, β -élimination), des cyclisations, des ouvertures de cycles, des réarrangements...

- la terminaison. Cette étape peut avoir lieu selon deux voies différentes: la recombinaison ou la dismutation (Schéma 1.2). Toutes les deux rompent la chaîne de propagation.

**Schéma 1.2:** Etapes de terminaison.

Si le nouveau radical obtenu, après avoir subi différentes transformations dans l'étape de propagation, transmet son caractère radicalaire à l'un des réactifs de départ, il s'agit d'une réaction radicalaire par propagation de chaîne.

2- Méthode à l'hydruure de tributylétain

Il existe plusieurs processus radicalaires qui suivent un mécanisme par propagation de chaîne.² Nous allons seulement développer la méthode concernant l'utilisation de l'hydruure de tributylétain, car ce dernier, très utilisé en chimie radicalaire, réagit avec une grande variété de groupements (Schéma 1.3).

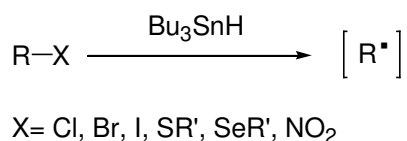


Schéma 1.3: Quelques substrats acceptés par l'hydruure de tributylétain.

Sur le Schéma 1.4 est représenté le mécanisme radicalaire par propagation de chaîne avec l'hydruure de tributylétain.

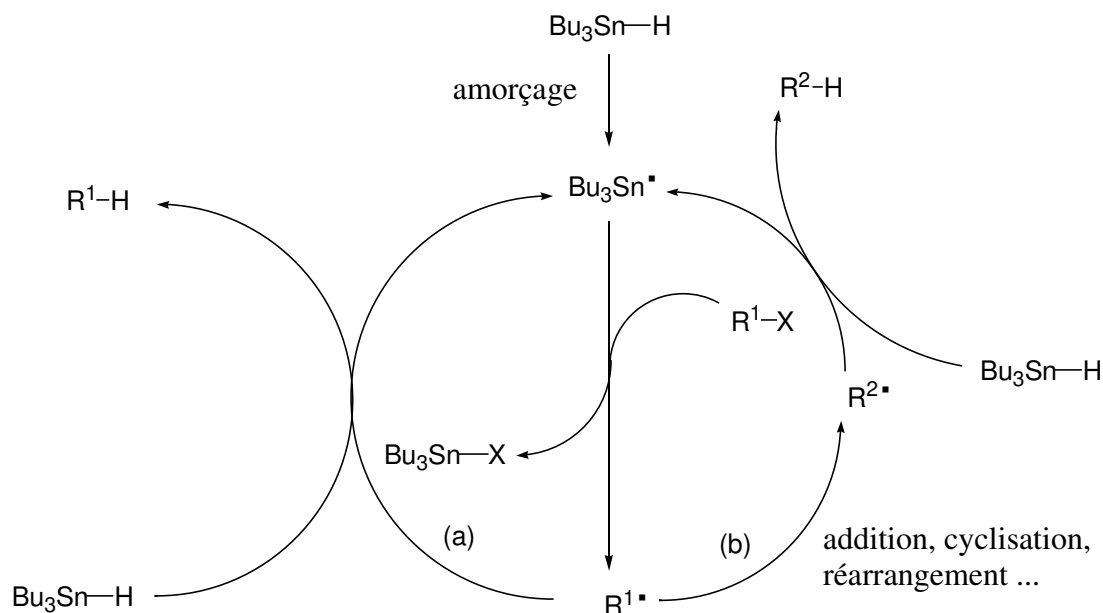


Schéma 1.4: Mécanisme radicalaire en chaîne utilisant l'hydruure de tributylétain.

Tout d'abord a lieu l'abstraction de l'hydrogène de la liaison faible Sn-H par un radical issu de l'amorce, pour donner ainsi le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, lequel réagit ensuite avec le substrat $\text{R}^1\text{-X}$ pour générer un nouveau radical R^1^\bullet , qui a alors deux possibilités d'évolution. Il peut :

- (a)- subir une réduction prématurée pour engendrer le produit réduit $\text{R}^1\text{-H}$ ainsi qu'un nouveau radical stannylé qui peut propager la chaîne,
- (b)- ou réaliser une ou plusieurs transformations successives, pour donner un nouveau radical R^2^\bullet , lequel est réduit par l'hydruure de tributylétain en générant le produit $\text{R}^2\text{-H}$ et un radical stannylé qui propage la chaîne.

Ce méthode est compatible avec un grand nombre de fonctionnalités, ce qui permet donc d'obtenir des molécules d'une grande complexité.

Il est possible d'éviter la réduction prématurée (a), non désirée, du radical $R^{1\cdot}$ par addition lente de l'hydruure tout au long de la réaction et en travaillant à grande dilution. Cependant, dans le cas d'additions intermoléculaires, ou dans d'autres transformations cinétiquement défavorisées, cette réduction prématurée devient plus compétitive.

Enfin, les dérivés d'étain présentent aussi l'inconvénient d'être toxiques et posent généralement des problèmes de purification, ce qui limite leur utilisation à grande échelle et en particulier dans l'industrie pharmaceutique.

II. La chimie radicalaire par transfert d'atome ou de groupe

1- La chimie radicalaire par transfert d'atome : Kharasch³

Ce type de réaction radicalaire a été exploité par Kharasch.³ Sa principale caractéristique est le transfert d'un hétéroatome du réactif de départ sur le produit final de la réaction. De cette façon, le produit final peut être aussi, à son tour, mis en jeu dans une nouvelle séquence radicalaire, ou permettre, *via* la chimie ionique, de nouvelles transformations.

Le mécanisme de ce processus radicalaire est représenté sur le Schéma 1.5.

3 Kharasch, M. S. ; Skell, P. S. ; Fischer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1055.

4 (a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 31, 1.

5 Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, 12, 57.

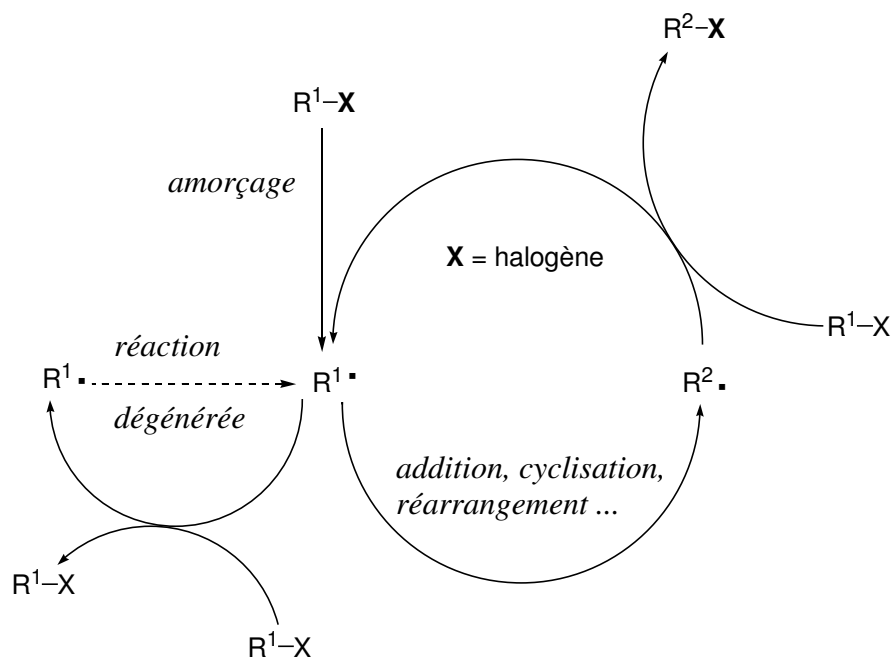


Schéma 1.5: Mécanisme radicalaire de transfert d'atome.

Les avantages de ce processus par rapport à la méthode à l'hydrure de tributylétain sont les suivants:

- Il n'existe pas de réaction de compétition. Dans le cas précédent, la réduction prématuré des radicaux limitait fortement la méthode.
- Il existe une réaction dégénérée entre le radical $R^1\cdot$ et son précurseur R^1-X . Cette transformation n'est pas visible d'un point de vue macroscopique car les produits de réaction sont identiques aux réactifs, et donc, le bilan de la transformation est nul.

Cette réaction, qui n'est pas en compétition avec la formation du radical $R^2\cdot$, peut se traduire comme une augmentation de la durée de vie du radical $R^1\cdot$, qui a donc le temps de réaliser différentes transformations.

Pour que l'étape de transfert d'atome (facteur limitant de la réaction) soit efficace il faut former une liaison C-X (R^2 -X) plus forte que la liaison C-X du produit de départ (R^1 -X) ou, en d'autres termes, le radical adduit ($R^2\cdot$) doit être moins stable que le radical de départ ($R^1\cdot$). Dans le cas contraire, il peut avoir lieu des phénomènes d'oligomérisation (Schéma 1.6). Ainsi, l'utilisation de radicaux $R^1\cdot$ alkyles primaires non stabilisés, aromatiques ou encore vinyliques sera difficilement envisageable avec cette méthode.

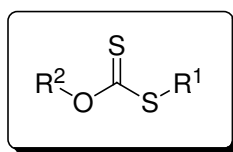


Schéma 1.6: Exemple d'oligomérisation.

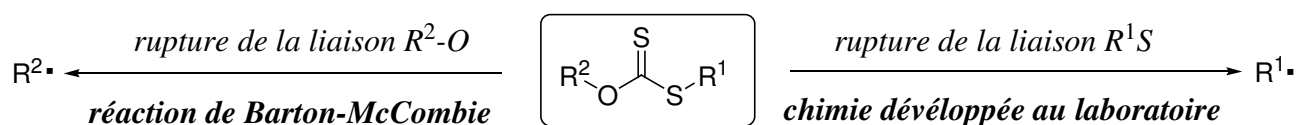
2- La chimie radicalaire des xanthates

Nous allons maintenant montrer comment la méthode par transfert de groupements xanthates représente une bonne alternative aux méthodes à base de l'hydruure de tributylétain, et permet également de réaliser des transformations complexes réputées difficiles en chimie radicalaire.

Les dithiocarbonates (Schéma 1.7), plus connus sous le nom de xanthates, ont été décrits pour la première fois en 1822 par Zeise.⁴ Ils peuvent subir des transformations ioniques (comme par exemple, l'élimination de Chugaev)⁵ ainsi que des transformations radicalaires. En ce qui concerne notre travail, nous nous limiterons à l'aspect radicalaire de la chimie des xanthates.

**Schéma 1.7** : La fonction xanthate.

La nature des groupements R^1 et R^2 va diriger la réactivité de ces composés, en favorisant soit la rupture de la liaison R^2-O (désoxygénation de Barton-McCombie⁶) ou soit la liaison R^1-S (chimie radicalaire développée au laboratoire) (Schéma 1.8).

**Schéma 1.8** : Deux aspects de la chimie radicalaire des xanthates.

6 (a) Barton, D. H. R. ; McCombie, S. W. *J. Chem. Perkin Trans. I* **1975**, 1574. (b) Barton, D. H. R. *Half a century of free radical chemistry*, Cambridge University Press, Cambridge, **1993**. (c) Barton, D. H. R. ; Parrekh, S. I. ; Tse, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2733.

2a- Réaction de Barton-McCombie⁷

La réaction de Barton-McCombie est basée sur la réduction radicalaire d'alcools secondaires ou tertiaires en alcanes correspondants dans des conditions très douces.

Le processus global est le suivant : l'alcool est transformé tout d'abord en *S*-méthyle xanthate (**I.01**) correspondant par action, en milieu basique, du disulfure de carbone, suivi d'une étape de méthylation par l'iodure de méthyle. Ce xanthate (**I.01**) réagit avec l'hydruire de tributylétain pour donner l'alcane correspondant (**I.02**) (Schéma 1.9).

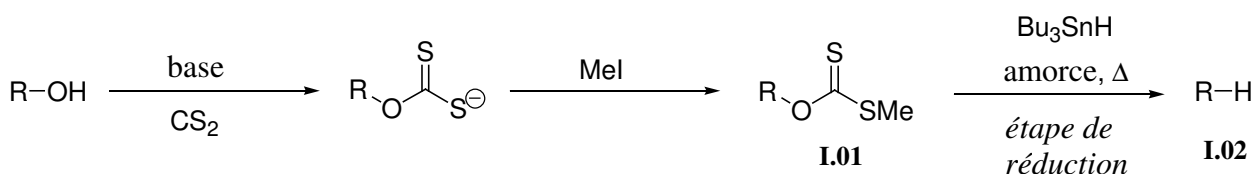


Schéma 1.9 : Réduction des *S*-méthyle xanthates.

Le processus radicalaire est basé sur la grande affinité entre l'étain et le soufre (Schéma 1.10).

7 Revues : (a) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, 137. (b) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 3001.

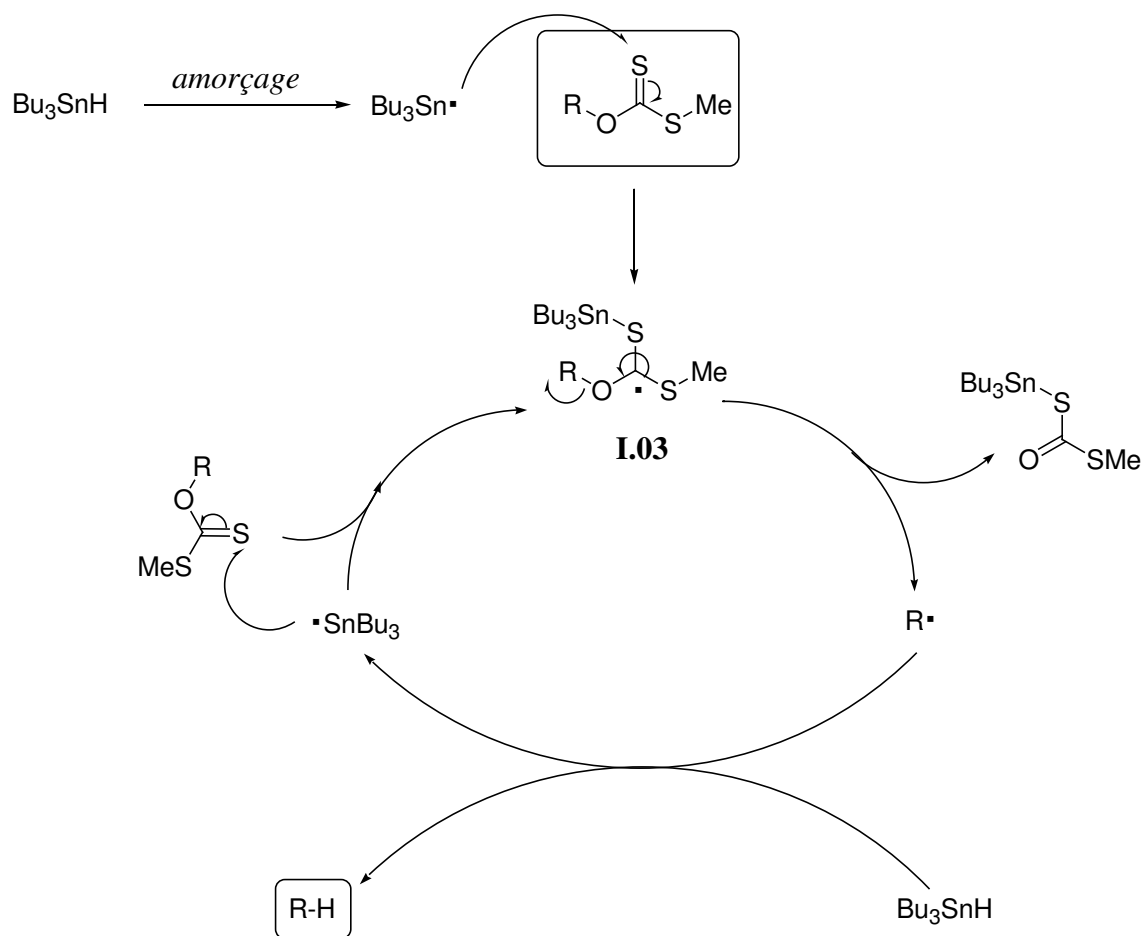


Schéma 1.10 : Mécanisme de désoxygénation de Barton-McCombie.

L'adduit radicalaire **I.03**, issu de l'addition du radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ sur la fonction thiocarbonyl du xanthate de départ, peut fragmenter de deux façons différentes:

- du côté du soufre (rupture de la liaison S-Me), pour donner ainsi un nouveau radical méthyle haut en énergie (voie non favorable),
- ou du côté de l'oxygène (rupture de la liaison O-R), pour donner maintenant un nouveau radical R^\bullet secondaire ou tertiaire, moins haut en énergie que le radical méthyle (voie plus favorable). Ce radical fait une abstraction d'hydrogène sur l'hydruide de tributylétain pour former alors le composé R-H et un nouveau radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ qui propage la chaîne.

Cependant, cette méthode est utilisée seulement dans le cas des alcools secondaires, car les xanthates dérivés d'alcools tertiaires risquent de subir, dans ces conditions, une élimination de Chugaev.⁵

2b- Principe de la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe⁷

Contrairement à la réaction de Barton-McCombie où la rupture du xanthate a lieu au niveau de la liaison C-O, dans la chimie radicalaire des xanthates par transfert de groupe développée dans le laboratoire, la fragmentation se produit au niveau de la liaison C-S.

Pour que cela soit possible, le groupe R^2 est généralement un groupe alkyle primaire (Schéma 1.11).

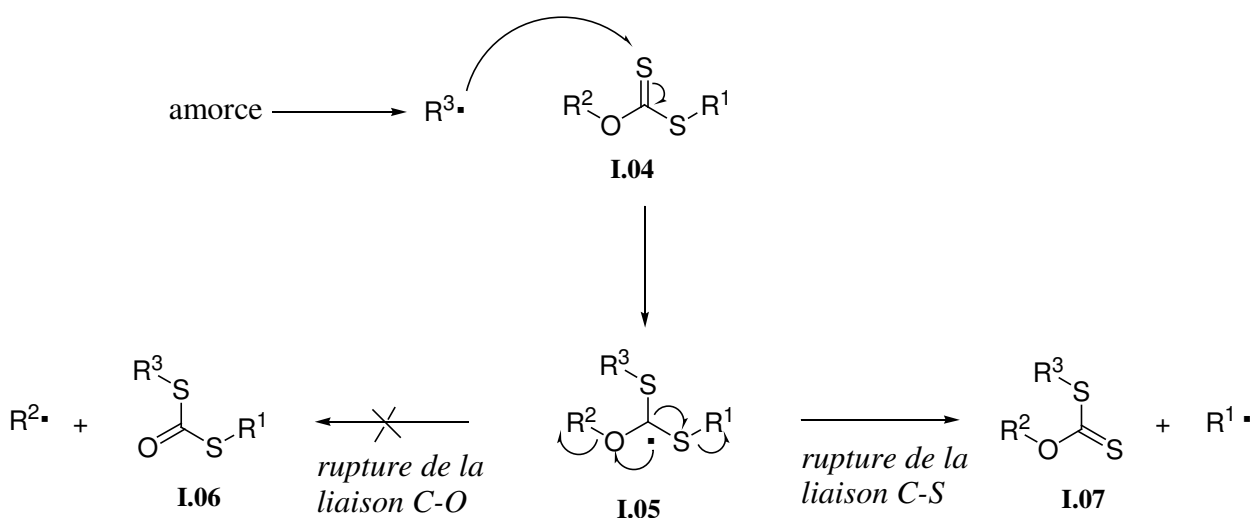


Schéma 1.11 : Principe de rupture sélective de la liaison C-S.

Le radical $R^3\cdot$, issu d'une amorce, s'additionne sur le soufre du groupe thiocarbonyle du xanthate **I.04** pour générer l'adduit radicalaire **I.05**, lequel peut fragmenter selon trois voies différentes et conduire ainsi à la formation des différents radicaux : $R^1\cdot$, $R^2\cdot$ ou $R^3\cdot$.

Dans notre cas, pour diriger la fragmentation de la liaison C-S, vers la formation uniquement du radical $R^1\cdot$, il faut mettre en œuvre certaines conditions :

- Pour éviter la formation irréversible du radical $R^2\cdot$, celui-ci doit être plus haut en énergie que le radical $R^1\cdot$.
- Pour que l'addition du radical $R^3\cdot$ devienne pratiquement irréversible, celui-ci doit être plus haut en énergie que le radical $R^1\cdot$.
- Ce deux derniers points impliquent l'utilisation d'un groupement R^1 qui produise des radicaux moins haut en énergie que les radicaux $R^3\cdot$ et $R^2\cdot$. Si ces derniers sont primaires, la fragmentation de la liaison C-S a lieu de façon sélective dans le cas où $R^1\cdot$ est un radical alkyle secondaire, tertiaire ou primaire stabilisé.

D'autre part, le radical issu de la fragmentation sélective de la liaison C-S ($R^1\cdot$) a deux possibilités d'évolution (Schéma 1.12) :

- Le radical $R^1\cdot$ peut s'additionner sur la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ (**I.04**) pour donner l'adduit radicalaire **I.08**, qui, par fragmentation, régénère le radical $R^1\cdot$ ainsi que le xanthate de départ.

Etant donné que les produits de cette étape de fragmentation sont identiques aux réactifs, la réaction est donc dite *dégénérée*.

- Le radical $R^1\cdot$ peut subir une ou plusieurs transformations élémentaires pour conduire à un nouveau radical $R^4\cdot$.

Ce radical $R^4\cdot$ attaque, à son tour, la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ (**I.04**) pour donner l'adduit radicalaire **I.09**, qui se fragmente alors pour donner le composé **I.10** ainsi que le

le radical $R^4\cdot$.

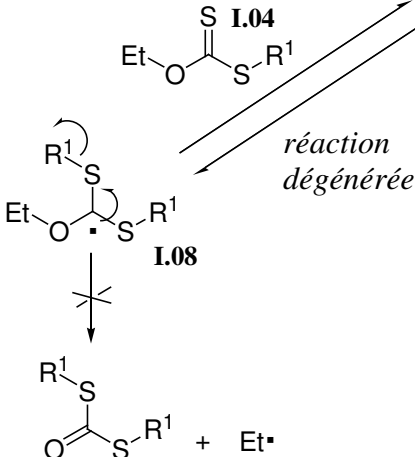


Schéma 1.12 : Mécanisme des réactions radicalaires en chaîne par transfert de xanthate.

groupe R^4 , obtenu après transformation radicalaire du groupe R^1 (Schéma 1.13).

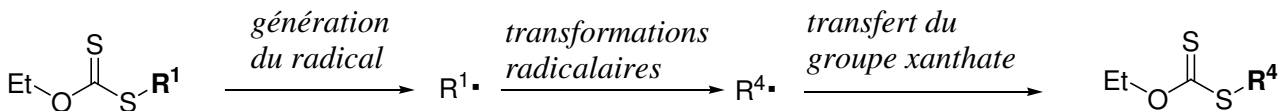


Schéma 1.13 : Bilan de la réaction radicalaire par transfert de groupe xanthate.

Cette méthode présente de nombreux avantages:

- Une grande tolérance vis-à-vis de nombreuses fonctionnalités.
- Cette méthode n'utilise pas de métaux lourds. Les problèmes de toxicité et de purification souvent liés à l'étain sont ainsi supprimés.
- Une grande facilité de mise en œuvre, car il suffit de mettre les réactifs au reflux d'un solvant sous atmosphère inerte et d'ajouter l'amorce radicalaire adéquate.
- Les xanthates de départ sont facilement accessibles (les différentes méthodes de synthèse de xanthates seront présentées dans le paragraphe suivant).
- L'absence de réactions de compétition permet de travailler en milieu concentré. Le mode opératoire est donc industrialisable.
- La dégénérescence du système permet de réaliser des réactions réputées difficiles en chimie radicalaire (additions intermoléculaires sur des doubles liaisons non activées ou encombrées, cyclisations sur des aromatiques ...).
- L'obtention d'une fonction xanthate dans le produit d'arrivée permet de réaliser de nouvelles transformations radicalaires, ou d'utiliser la chimie ionique du soufre.

II. Synthèse des xanthates

Au laboratoire différentes méthodes sont utilisées pour la synthèse d'*O*-alkyle xanthates.

1- Par déplacement d'un groupe partant avec un sel de xanthogénate

Cette méthode est la plus employée au laboratoire, car le sel d'éthyle xanthogénate de potassium **I.11** est commercial et bon marché.

Pour cette transformation, les électrophiles peuvent être aussi bien des dérivés halogénés, que des mésylates ou des triflates.

Voici un exemple de synthèse du xanthate **I.12**⁸ par cette approche (Schéma 1.14) :

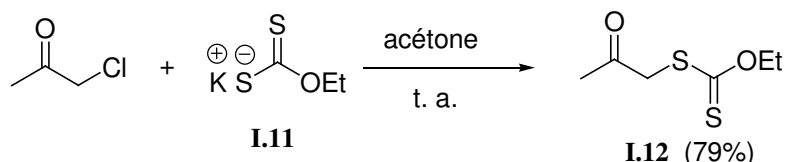


Schéma 1.14 : Formation d'un xanthate par déplacement d'un groupe partant avec un sel de xanthogénate.

Cette méthode est très efficace pour former des xanthates primaires et secondaires. La formation de xanthates tertiaires est un peu plus difficile par cette méthode, car il faut déplacer un groupe partant lié à un centre tertiaire.

2- Par réaction entre un accepteur de Michael et un sel de xanthogénate

Le xanthate (**I.14**)⁹ est synthétisé par addition de Michael entre le sel d'éthyle xanthogénate de potassium (**I.11**) et le système accepteur de Michael (**I.13**) (Schéma 1.15).

8 Le xanthate **I.12** a été synthétisé par Nicolas Legrand dans notre laboratoire.

9 Binot, G. ; Quiclet-Sire, B. ; Saleh, T. ; Zard, S. Z. *Synlett*. **2003**, 382.

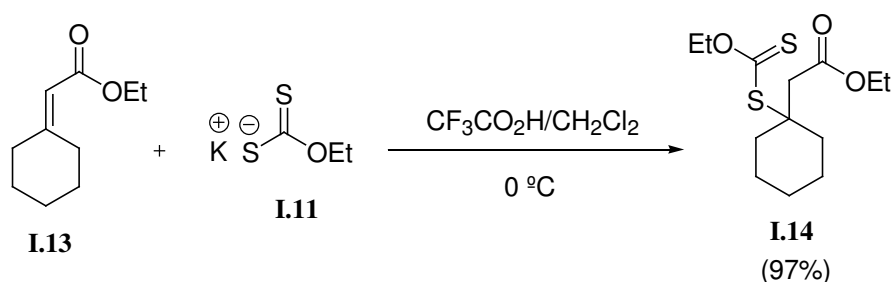


Schéma 1.15 : Formation de xanthates par réaction entre un accepteur de Michael et un sel de xanthogénate.

Cette méthode est très efficace dans le cas de synthèse de xanthates tertiaires. Cependant, l'utilisation d'un milieu acide pour éviter ainsi la rétro-Michael, peut être une limitation de cette approche car ces conditions peuvent entraîner une dégradation des produits.

3- Par réaction entre un carbanion et un *bis*-xanthate

Le bis-xanthate **I.15**¹¹ par réaction avec le carbanion issu du composé **I.16**, génère le xanthate correspondant **I.7**, via l'addition du carbanion sur la fonction thiocarbonyle ou sur le pont disulfure du bis-xanthate.¹⁰

Par cette approche il est possible de synthétiser des xanthates primaires, secondaires et tertiaires (Schéma 1.16).

10 Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Synlett*. **2003**, 387.

11 Ce composé est obtenu facilement par dimérisation du sel de xanthogénate de potassium en présence d'iode. (a) Malask, V. ; Cekovic, Z. ; Saicic, R. N : *Synlett* **1998**, 1435-1437. (b) Tanaka, K. ; Tamura, N. ; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 595.

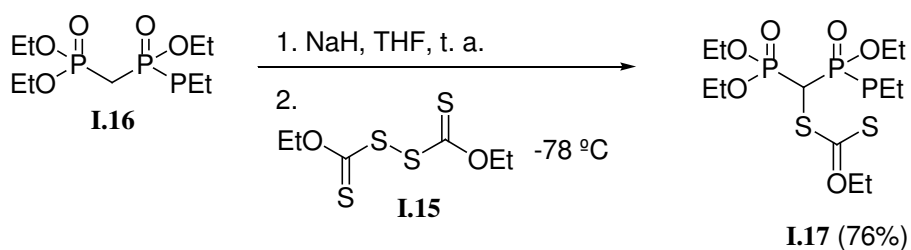


Schéma 1.16 : Formation d'un xanthate par réaction entre un carbanion et le *bis*-xanthate **I.15**.

4- Par voie radicalaire

4a- Par réaction entre un xanthate et un accepteur radicalaire

La méthode la plus générale pour la synthèse de xanthates a lieu par transfert de la fonction xanthate *via* l'addition radicalaire d'un xanthate sur une oléfine (Schéma 1.17).

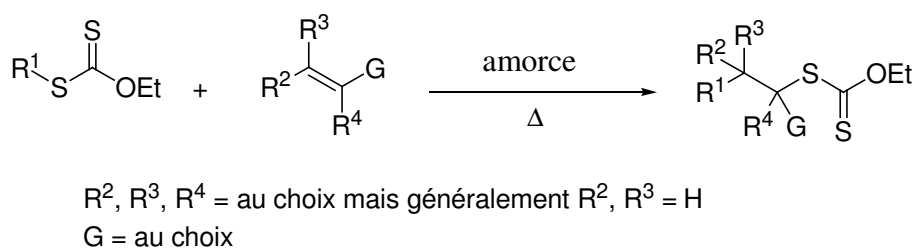


Schéma 1.17 : Formation d'un xanthate par réaction radicalaire entre un xanthate et une oléfine piège.

Cette approche permet de synthétiser des xanthates hautement fonctionnalisés dans des conditions relativement douces.

4b- Par réaction entre un composé diazo et un bis-xanthate

Le xanthate tertiaire **I.18**¹² peut être engendré facilement par addition radicalaire du radical issu du composé diazo (ici l'AIBN) sur le bis-xanthate (**I.15**), selon le mécanisme décrit sur le Schéma 1.18 :

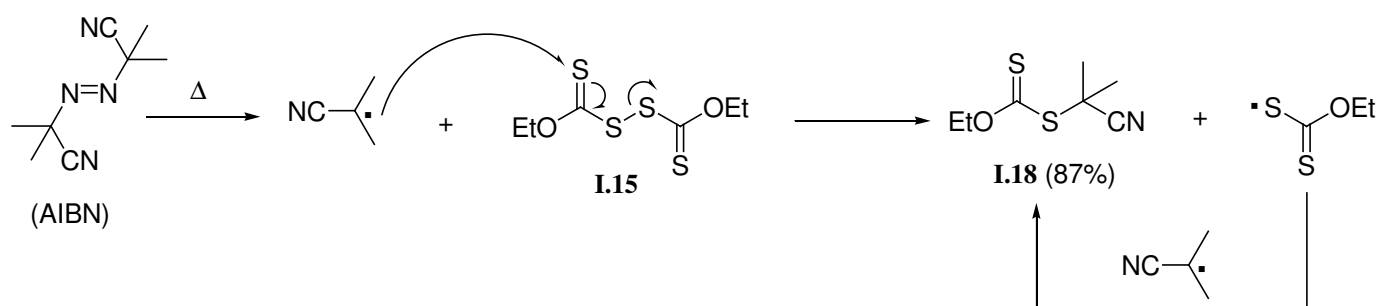


Schéma 1.18 : Formation du xanthate tertiaire **I.18** par réaction entre l'AIBN et le *bis*-xanthate **I.15**.

12 (a) Bouhadir, G. ; Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 277-280. (b) Thang, S. H. ; Mayadunne, R. T. A. ; Moad, G. ; Rizzardo, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2435-2438.

IV. Application synthétique de la chimie radicalaire des xanthates

Les applications de la chimie radicalaire des xanthates sont très nombreuses et variées grâce, d'une part, au grand nombre de radicaux auxquels elle donne accès, et d'autre part, aux nombreux accepteurs radicalaires compatibles avec cette méthode.

Nous allons donc faire un bref résumé de quelques unes des applications de cette chimie développées au laboratoire.

1- Additions sur les oléfines

L'addition intermoléculaire des xanthates sur des oléfines est la réaction clé de cette chimie. Dans le laboratoire, de nombreux exemples permettant d'engendrer, comme produits de réaction, des xanthates hautement fonctionnalisés ont été réalisés.

La flexibilité de cette addition radicalaire a été démontrée en faisant réagir toute sorte de xanthates, engendrant des radicaux difficiles d'accès ou paresseux, avec un très large éventail d'oléfines.

Voici quelques exemples avec l'utilisation de différents xanthates, qui permettent l'introduction de groupes 1-*N*-acétylamino-2,2,2-trifluoroéthyle¹³ et 1-chloro2,2,2-trifluoroéthyle¹⁴ dans les structures finales (Schéma 1.19) :

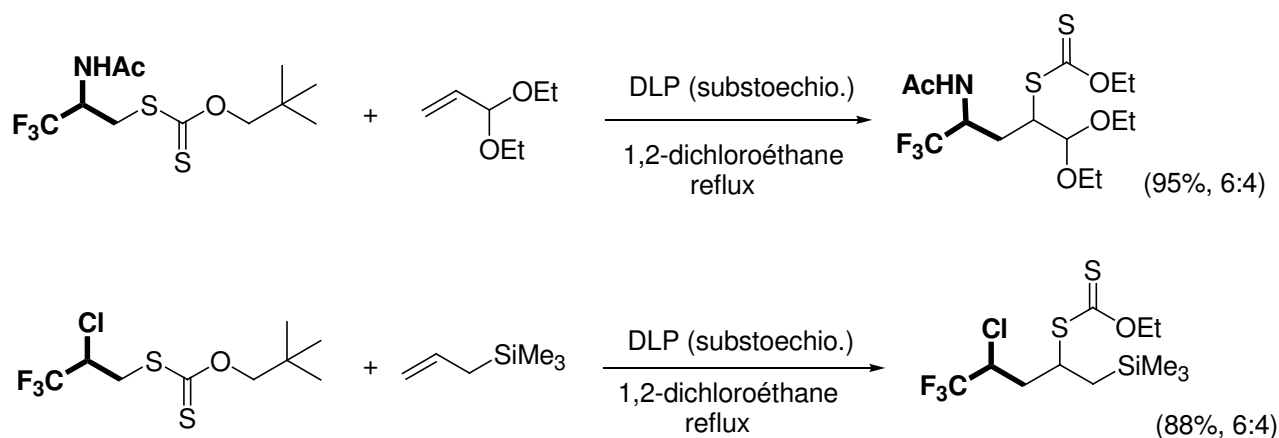


Schéma 1.19 : Exemples d'addition de radicaux difficiles à réaliser par d'autres moyens.

D'autre part, du fait que cette chimie ne nécessite pas l'utilisation exclusive d'oléfines activées et à sa tolérance vis-à-vis d'un grand nombre de fonctions, il est possible de réaliser des additions sur des oléfines tendues¹⁵ ou hautement fonctionnalisées¹⁶ (Schéma 1.20).

13 Gagosz, F ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2655.

14 Tournier, L. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 455.

15 Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett* **2000**, 41, 9815-9818.

16 (a) Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4345. (b) Lopez-Ruiz, H. ; Zard, S. Z. *Chem. Com.* **2001**, 24, 2618-2619.

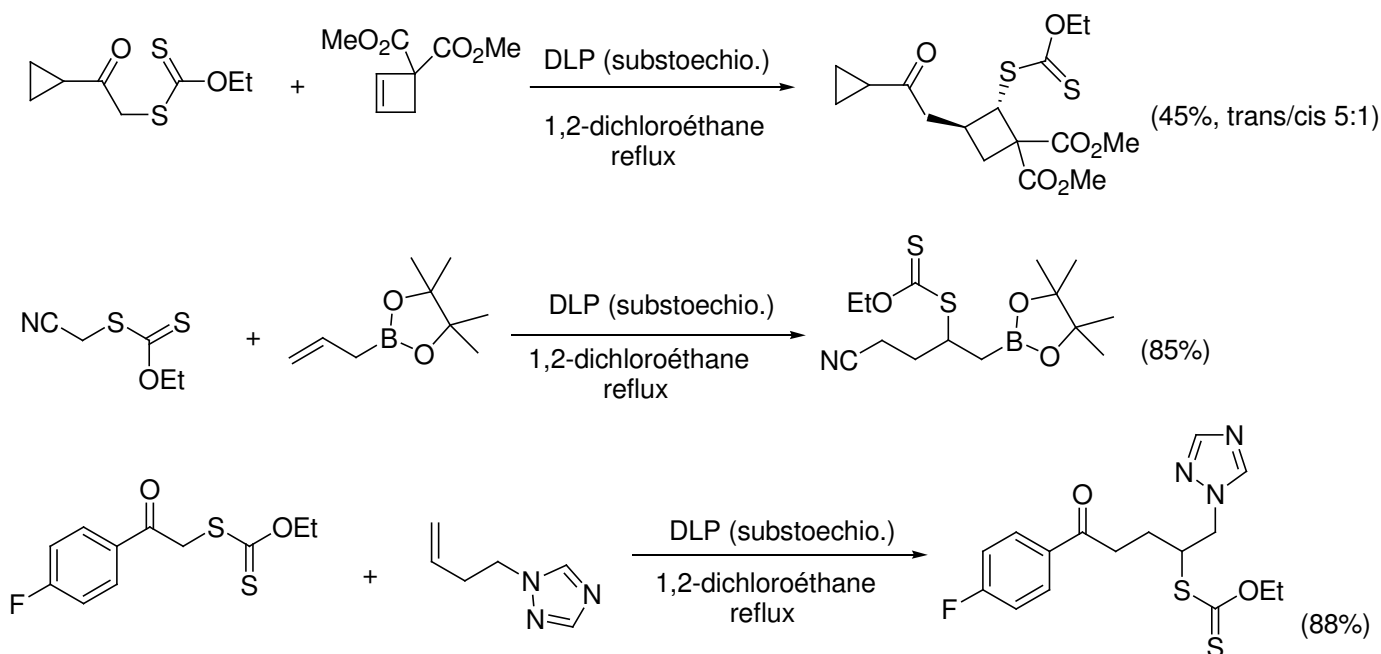


Schéma 1.20 : Exemples d'additions de xanthates sur des oléfines atypiques ou hautement fonctionnalisés.

En résumé, l'addition radicalaire des xanthates sur des oléfines est une réaction générale, facile à mettre en œuvre, fiable et réalisable avec de bons rendements dans la plupart des cas.

2- Cyclisations

Il est possible d'effectuer de façon efficace des additions radicalaires intramoléculaires pour générer des cycles de taille très variée : des cycles à cinq et six chaînons, et même des cycles à quatre, sept et huit chaînons (dû à la dégénérescence du système).¹⁷⁻²⁰

En voici quelques exemples (Schéma 1.21-a).

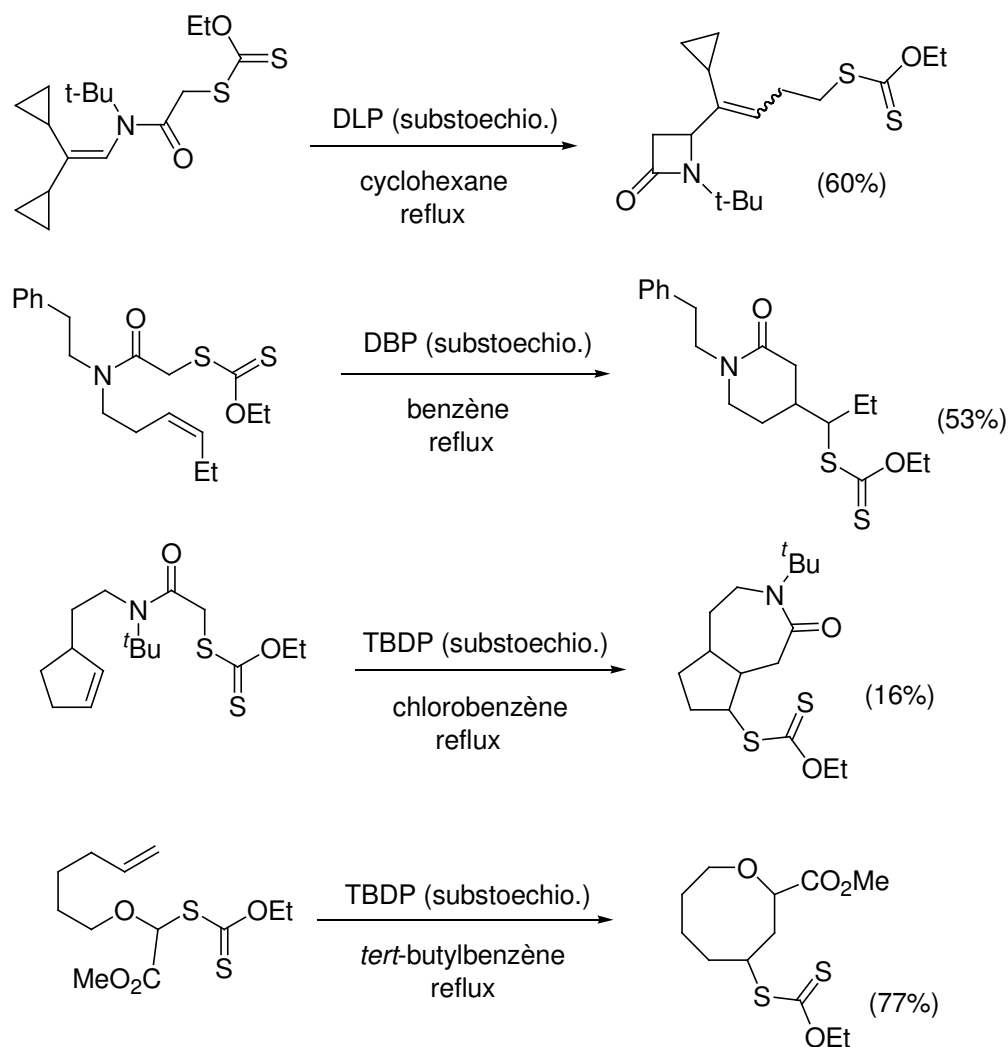


Schéma 1.21-a : Exemples de formation de cycles de différentes tailles.

17 Axon, J. ; Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Forbes, J. E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett* **1994**, 35, 1719.

18 Forbes, J. E. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett* **1990**, 31, 2565.

19 Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Quiclet-Sire, B. ; Saunier, J.-B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2087.

20 Udding, J. H. ; Giesselink, J. P. M. ; Hiemstra, H. ; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6671.

21 Briggs, M. E. ; El Qacemi, M. ; Kalai, C. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6017.

Par une séquence d'addition radicalaire intermoléculaire suivie d'une addition radicalaire intramoléculaire, il est aussi possible d'engendrer des systèmes bicycliques²¹ (nous verrons dans le Chapitre 3 la synthèse de différents systèmes bicycliques *via* une séquence d'addition inter- et intramoléculaire) (Schéma 1.21-b).

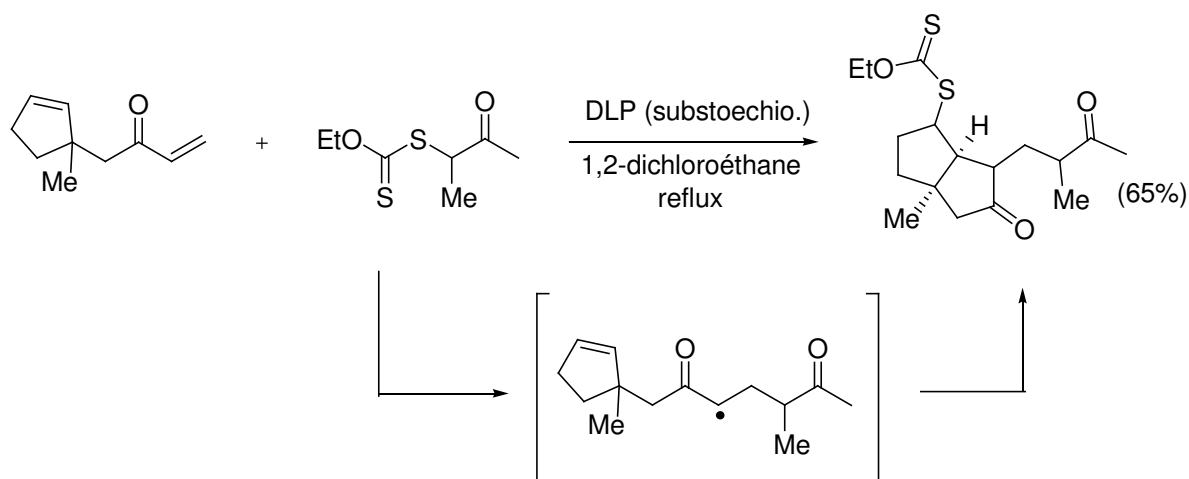


Schéma 1.21-b : Exemples de synthèse d'un système bicyclique.

3- Additions sur des aromatiques

Avec la chimie radicalaire des xanthates, il est également possible de réaliser des cyclisations sur des systèmes aromatiques et hétéroaromatiques, pour conduire ainsi à la formation de structures très variées (Schéma 1.22).²²⁻²⁴

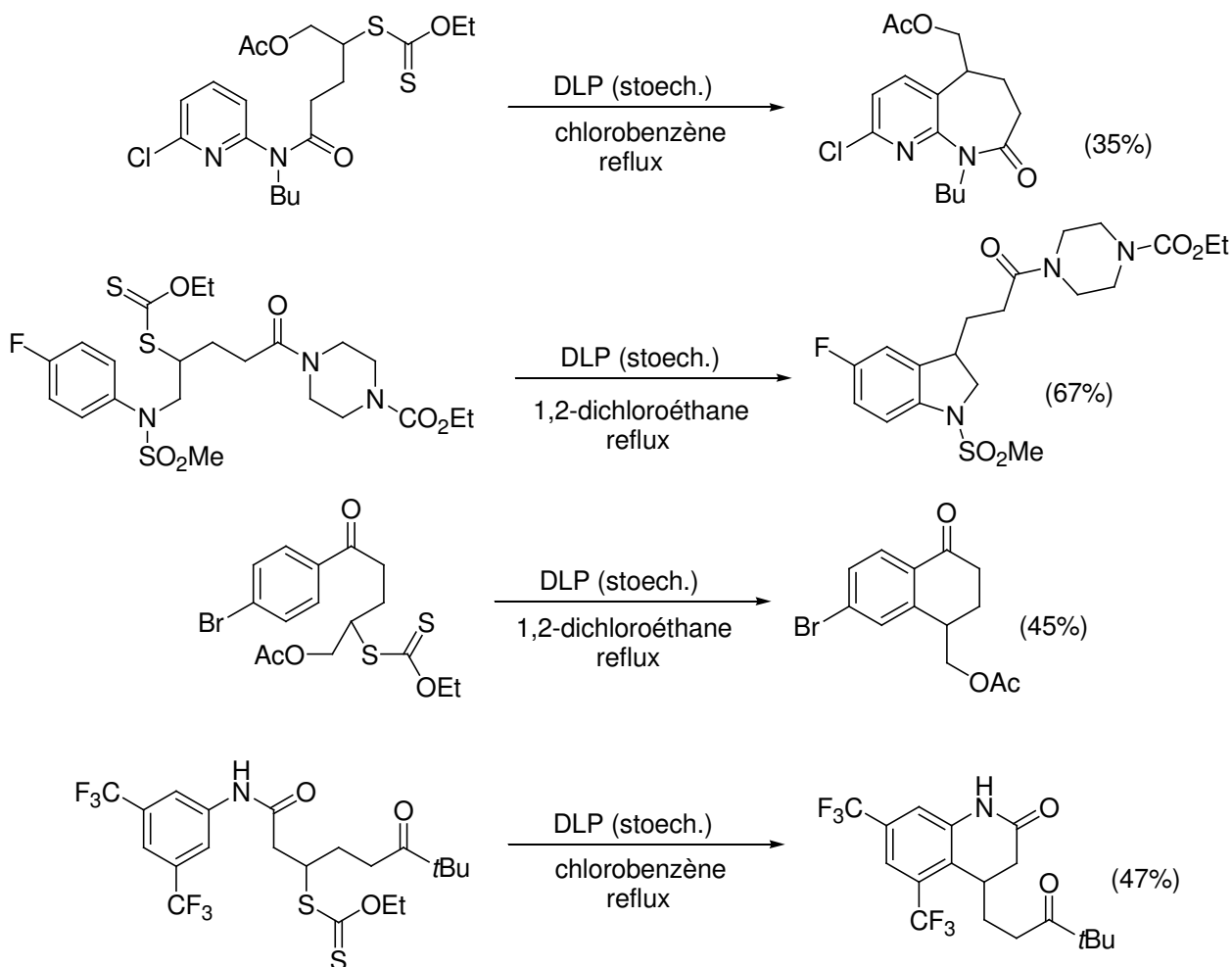


Schéma 1.22 : Exemples de cyclisations sur des noyaux aromatiques.

Dans ces cas, le transfert de groupe xanthate n'a pas lieu et il est donc nécessaire l'utiliser une quantité stœchiométrique d'amorce pour effectuer la réaromatisation du système après l'addition du radical sur le noyau aromatique.

- 22 (a) Bacqué, E. ; El Qacemi, M. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3671. (b) Kaoudi, T ; Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 731-733. (c) Ly, T. M., Quiclet-Sire, B. ; Sortais, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533-2536.
- 23 Liard, A. ; Quiclet-sire, B. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1759-1762.

4- Applications à la synthèse totale

Quelques applications de cette chimie en synthèse totale ont été réalisés.^{25,26}

Un exemple assez spectaculaire est la synthèse totale de la matrine,^{25b} où deux étapes successives d'addition inter- et puis intramoléculaire conduisent, d'une façon stéréosélective, à la formation du squelette tétracyclique de l'alcaloïde (Schéma 1.23).

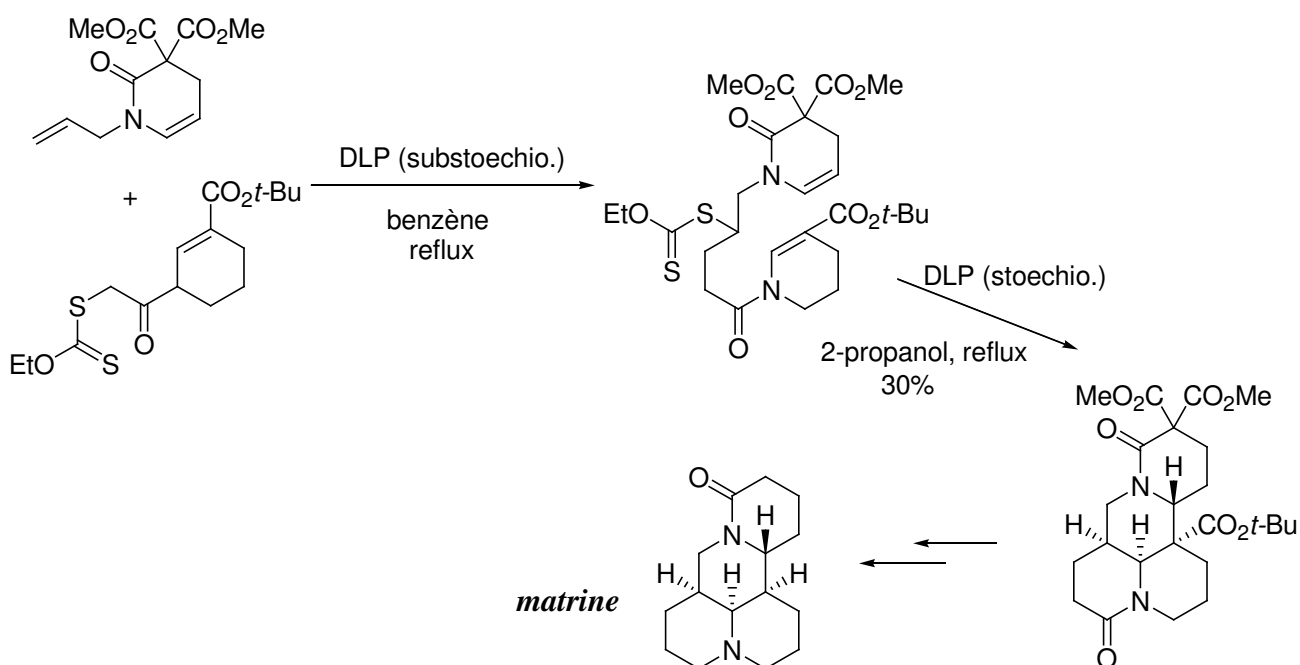


Schéma 1.23 : Etapes radicalaires dans la synthèse de la matrine.

24 Binot, G. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7503.

25 (a) Cordero-Vargas, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 20, 3717. (b) Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1128.

Une autre application est la synthèse totale de la 10-Norpavulone^{25a} où deux étapes ont lieu *via* la chimie radicalaire de xanthates. Pour cela, deux étapes successives d'addition intermoléculaire et de cyclisation sur un noyau aromatique permettent la formation du squelette de la tétralone (**I.19**) (Schéma 1.24).

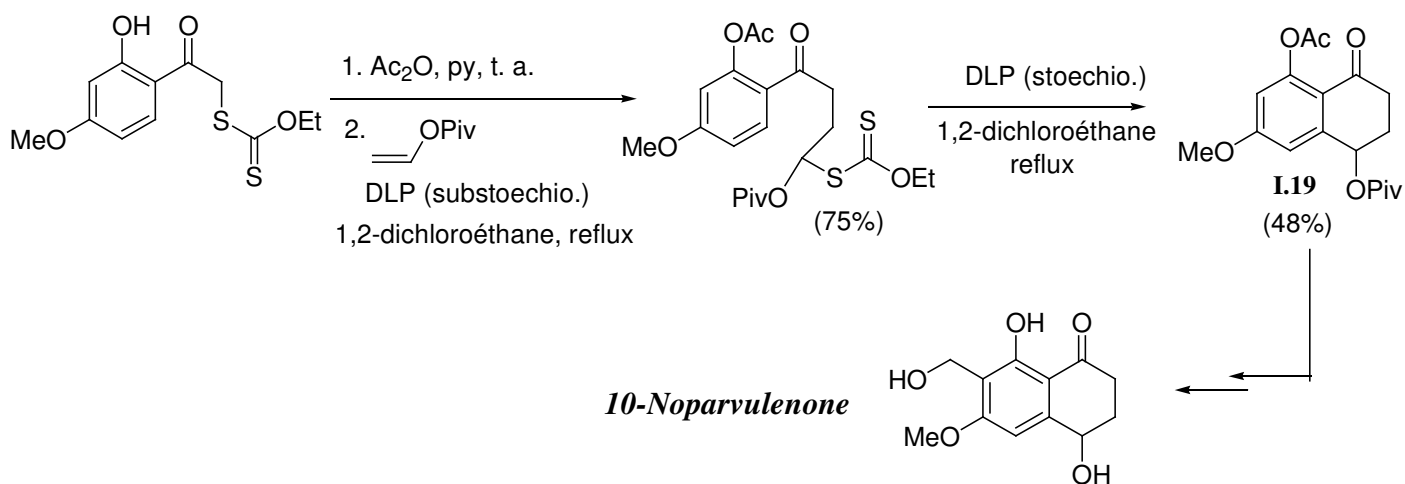


Schéma 1.24 : Synthèse du 10-Norpavulone.

5- Allylations

La formation d'allyles différemment substitués peut être effectuée par élimination de β -xanthylsilanes, issus de l'addition radicalaire de différents xanthates sur des allyltriméthylsilanes (Schéma 1.25).²⁷

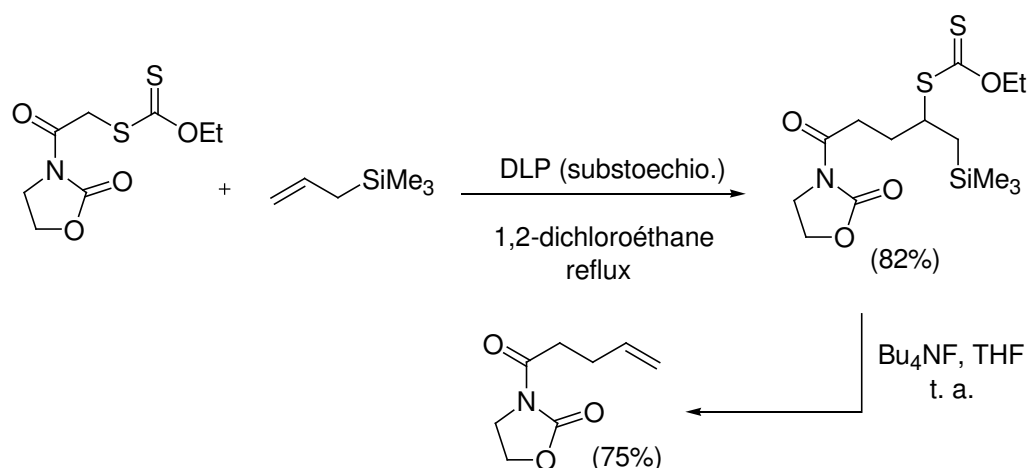


Schéma 1.25 : Exemple d'une séquence d'allylation.

6- Polymérisation vivante

Les xanthates sont de très bons précurseurs de polymères vivants ; puisque le produit final est un xanthate, celui-ci peut être mis en jeu à nouveau dans une séquence radicalaire pour obtenir ainsi des polymères par blocs (Schéma 1.26).²⁸

26 Autres exemples de synthèse totales : (a) Cordero-Vargès, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4432. (b) Bacqué, E. ; Pautrat, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 325. (c) Miranda, L. D. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1135. (d) Quiclet-Sire, B. ; Sortais, B. ; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2002**, 1692. (e) Kalai, C. ; Tate, E. ; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2002**, 1430.

27 Briggs, M. ; Zard, S. Z. *Synlett.* **2005**, 334.

28 (a) Ortiz-Lara, J. *Thèse de Doctorat*, **2004**, Ecole Polytechnique. (b) Quiclet-Sire, B. ; Wilczewska, A. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5673-5676.

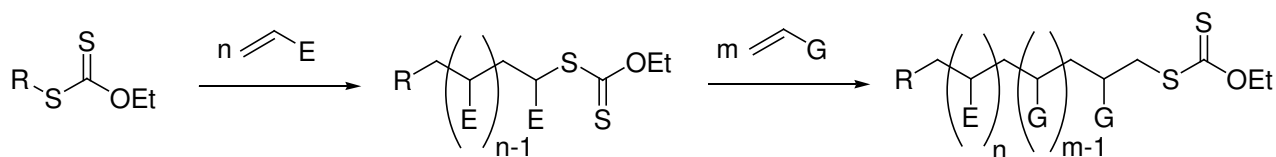


Schéma 1.26 : Principe de la de polymérisation par blocs.

7- Les xanthates comme source de radicaux alcoxycarbonyles, acyles, stannyles, azotés, ...

Comme nous l'avons vu, les xanthates sont des précurseurs quasi-universels de radicaux carbonés. Nous allons maintenant montrer qu'ils peuvent aussi engendrer des radicaux alcoxycarbonyles²⁹, acyles,³⁰ amidyles,³¹ cyclopropylacyles^{32b} et *N*-carbonylaziridines.^{32a}

Le Schéma 1.27 montre une application d'un radical alcoxycarbone (**I.20**) à la synthèse du cinnamolide²⁹ (**I.21**). Normalement, le radical alcoxycarbone est susceptible de perdre une molécule de CO₂, mais dans ce cas, cette réaction est lente comparée à la cyclisation 5-exo.

- 29 (a) Forbes, J. E. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3791-3802. (b) Forbes, J. E. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2034-2036.
- 30 (a) Mestre, F. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *Heterocycles* **1989**, 28, 171. (b) Delduc, O. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1988**, 308.
- 31 Gagosz, F. ; Moutrille, C. ; Zard, S. Z. *Org Lett* **2002**, 4, 2707-2709.
- 32 (a) Markus, R. H. ; Pérez-Martin, I. ; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2005**, 5928. (b) Markus, R. H. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4969.

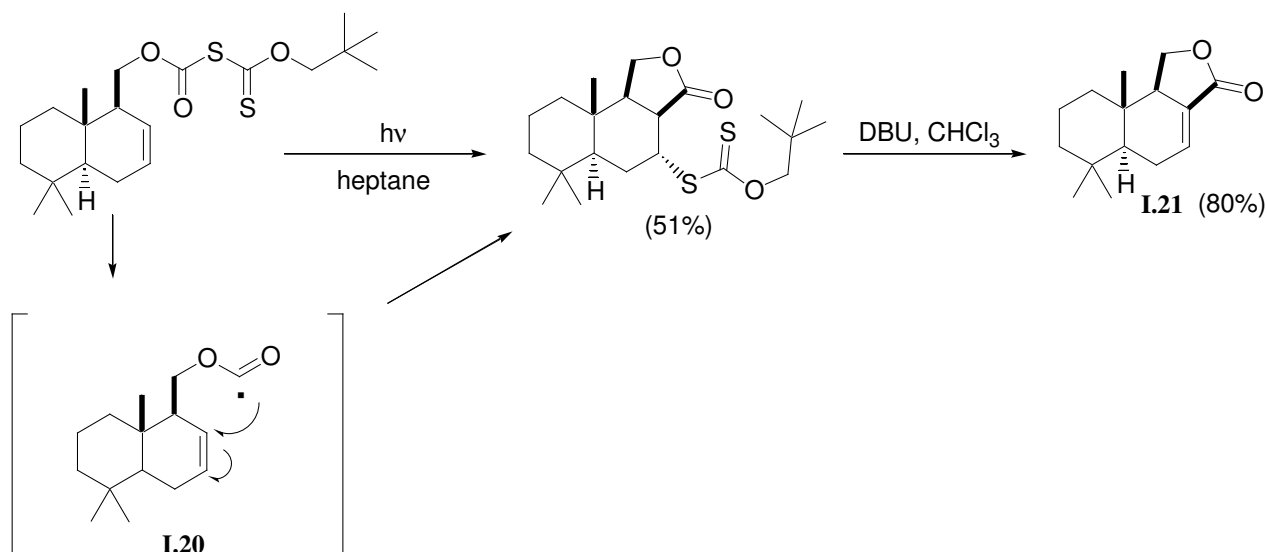


Schéma 1.27 : Exemple d'utilisation du radical alcoxycarbonyle (**I.20**): synthèse du cinnamolide (**I.21**).

Le radical acyle³⁰ peut aussi perdre rapidement une molécule de CO (Schéma 1.28, exemple-2). Cependant, si la perte de CO génère un radical trop haut en énergie, elle n'a pas lieu (Schéma 1.28, exemple-1).

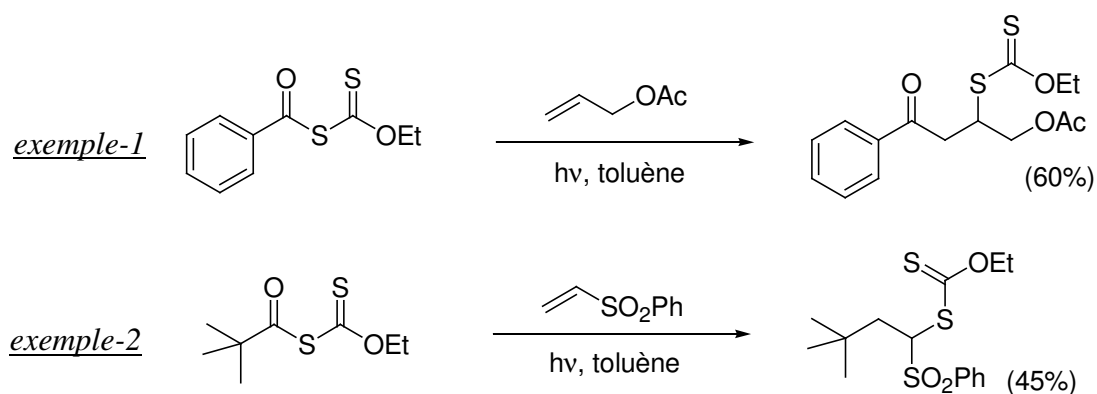


Schéma 1.28 : Exemples d'utilisation de radicaux acyles.

Les radicaux amidyles (**I.22**) sont de bons précurseurs pour la synthèse de différentes pyrrolidinones³¹ (**I.23**) (Schéma 1.29).

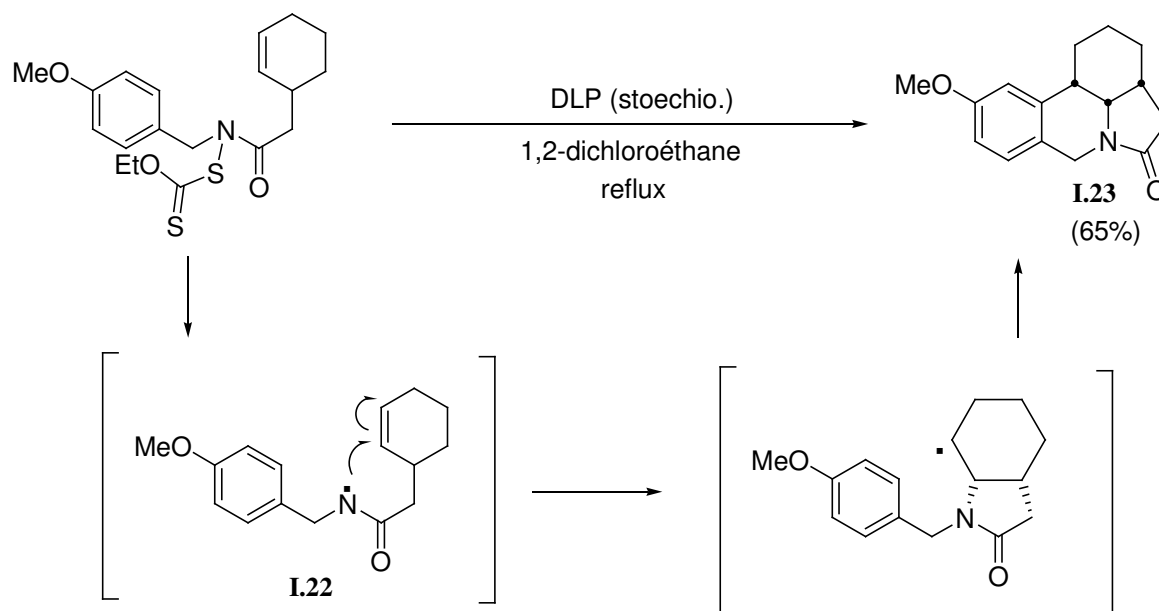


Schéma 1.29: Exemple d'utilisation de radicaux amidyles.

Les radicaux cyclopropylacyles^{32b} réagissent en général sans perte de CO et sans ouverture de cycle (Schéma 1.30) :

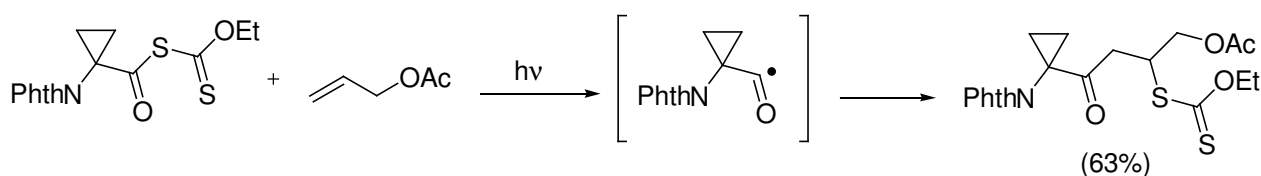


Schéma 1.30: Exemple de la réactivité d'un radical cyclopropylacyle.

Contrairement aux radicaux cyclopropylacyles, les radicaux *N*-carbonylaziridines^{32a} effectuent une ouverture de cycle pour conduire ainsi à la formation de radicaux 2-isocyanates, lesquels s'additionnent sur différentes oléfines (Schéma 1.31) :

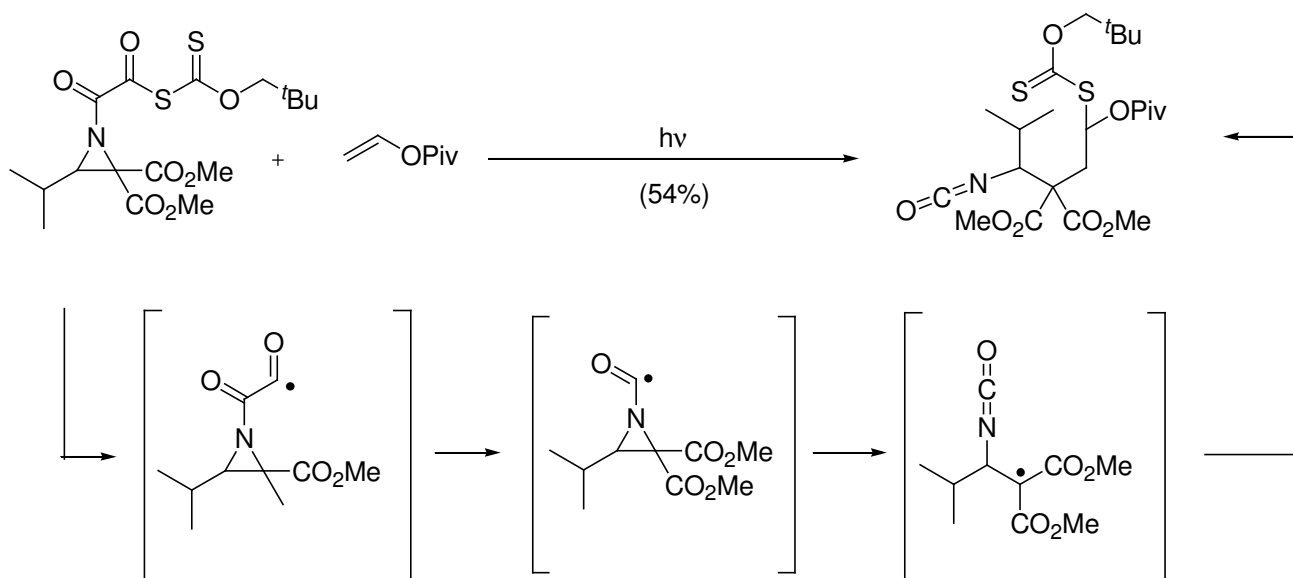


Schéma 1.31: Exemple de la réactivité d'un radical *N*-carbonylaziridine.

8- Transformations du groupement xanthate

8a- Par voie radicalaire

Il existe trois méthodes radicalaires essentielles, développées dans notre laboratoire, qui permettent, soit d'éliminer la fonction xanthate, soit de la transformer en une autre fonction.

L'élimination du groupe xanthate a lieu par une étape de réduction radicalaire au reflux de l'isopropanol, comme donneur d'hydrogène, et avec une quantité stœchiométrique du peroxyde de lauroyle (DLP) (Schéma 1.32).³³

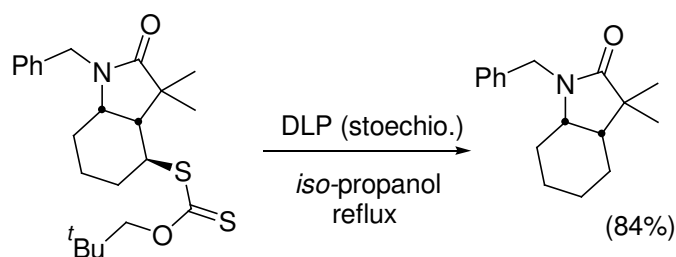


Schéma 1.32 : Réduction de xanthates sans utilisation d'hydrure.

Une caractéristique de cette méthode est d'éviter l'emploi d'hydrures métalliques.

D'autre part, la fonction xanthate peut être remplacée par un atome de brome³⁴ par traitement avec le 2-bromobutyrate d'éthyle (Schéma 1.33).

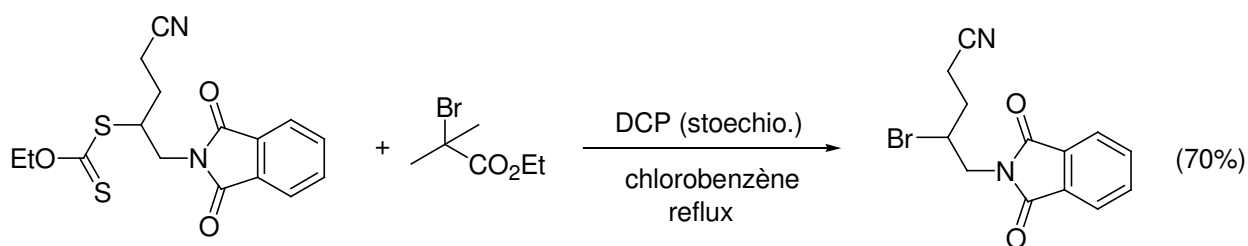


Schéma 1.33 : Echange de la fonction xanthate avec un atome de brome.

D'une façon similaire, la fonction xanthate peut être remplacée par un azoture³⁵ à l'aide de l'azoture d'éthyle sulfone (Schéma 1.34).

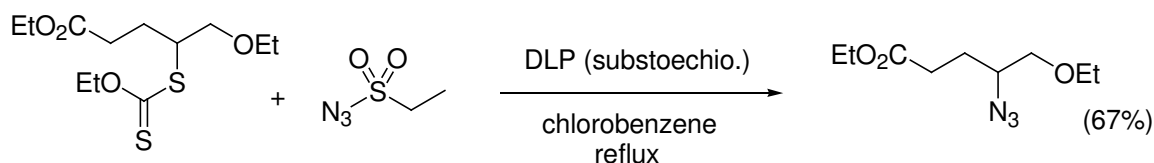


Schéma 1.34 : Echange de la fonction xanthate avec un azoture.

8b-Par voie ionique

Il y a plusieurs possibilités de transformation du groupe xanthate par voie ionique. Quelques unes ont été étudiées au laboratoire.

Le traitement du xanthate **I.24** par l'éthylènediamine transforme la fonction xanthate en thiol (**I.25**). Le traitement de **I.25** en milieu acide conduit à la formation du thiophène **I.26**, qui est oxydé par le mCPBA en sulfone (**I.27**). L'expulsion d'une molécule de SO₂, permet d'accéder au diène substitué **I.28** (Schéma 1.35).³⁶

34 Barbier, F. ; Pautrat, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Synlett*. **2002**, 5, 811.

35 Olivier, C. ; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6496.

36 Lusinchi, M. ; Stanbuty, T. ; Zard, S. Z. *Chem Commun*, **2002**, 14, 1532-1533.

37 Quiclet-Sire, B. ; Quintero, L. ; Sanchez-Jimenez, G. ; Zard, S. Z. *Synlett*. **2003**, 75.

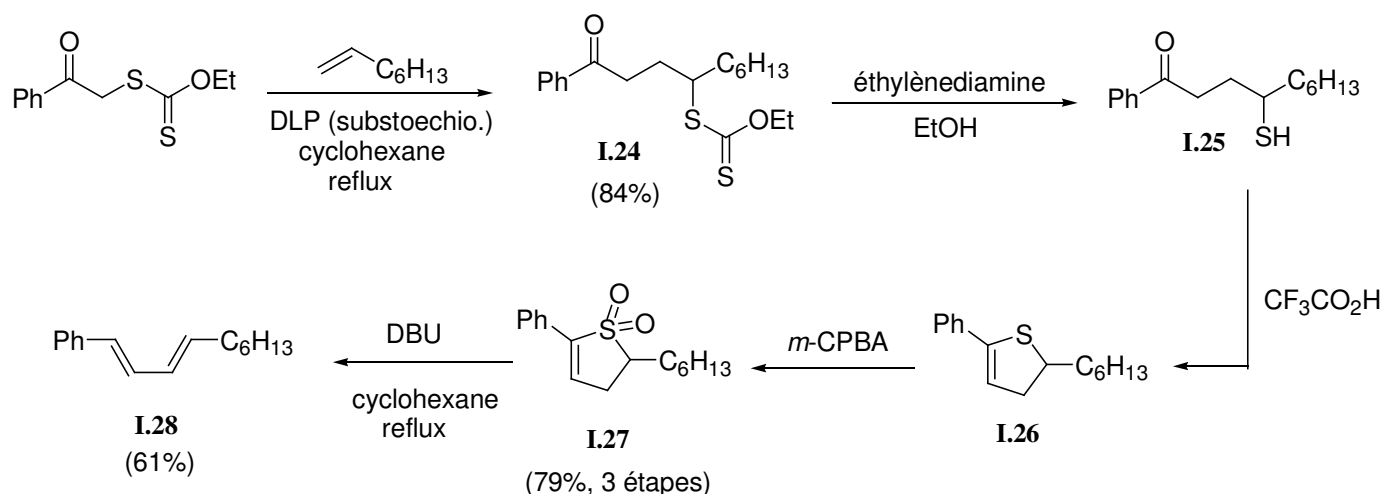


Schéma 1.35 : Libération de la fonction thiol.

Il a été observé que l'addition d'un xanthate sur le pivalate de vinyle engendre un thioacétale (**I.29**), qui par réaction avec une amine et en milieu acide, conduit à la formation du pyrrole (**I.30**) correspondant avec de très bons rendements (Schéma 1.36).^{37,38}

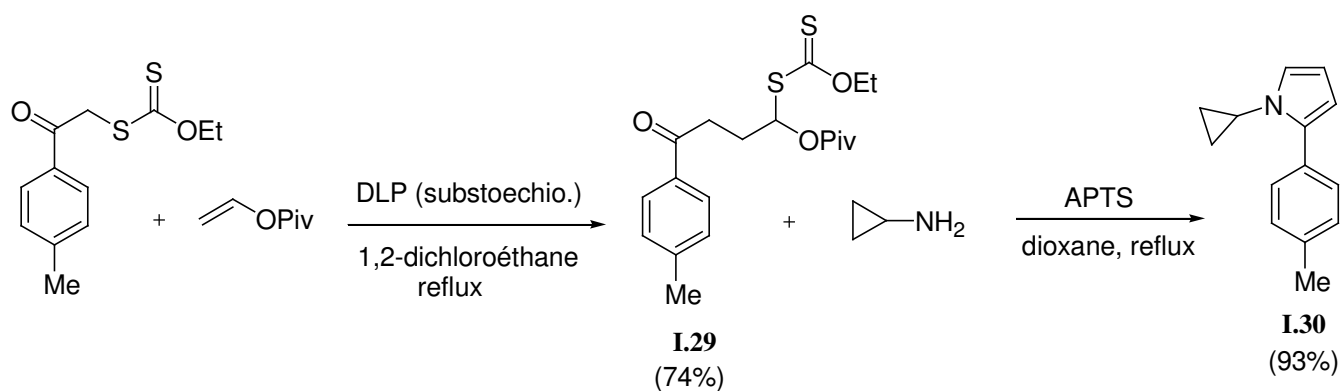


Schéma 1.36 : Formation de pyrroles.

38 En remplaçant l'amine primaire par l'hydrazine, nous obtenons le pyrazole correspondant : voir référence 33b.

39 Quiclet-Sire, B. ; Sanchez-Jimenez, G. ; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2003**, 1408.

D'autre part, à partir de l'adduit **I.31**, obtenu à partir de radicaux cyclopropylacyles, il est très facile de générer le système énone (**I.32**)^{32b} par une β -élimination de la fonction xanthate en milieu basique (Schéma 1.37) :

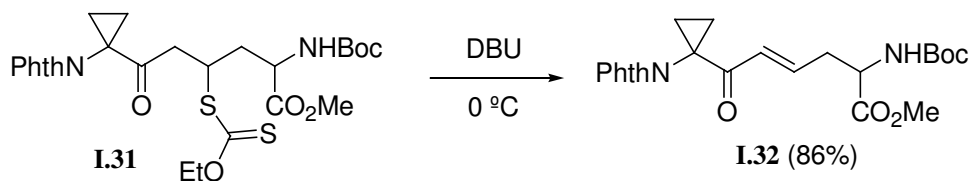


Schéma 1.37 : Formation d'un système cétone α,β -insaturé.

Comme dernier exemple de l'application des xanthates, on peut citer la formation de systèmes 1,3-dithiétanones.³⁹ Le xanthate **I.33**, traité par un acide de Lewis, conduit à la formation de la 1,3-dithiétanone correspondante **I.34**, par le mécanisme décrit sur le Schéma 1.38 :

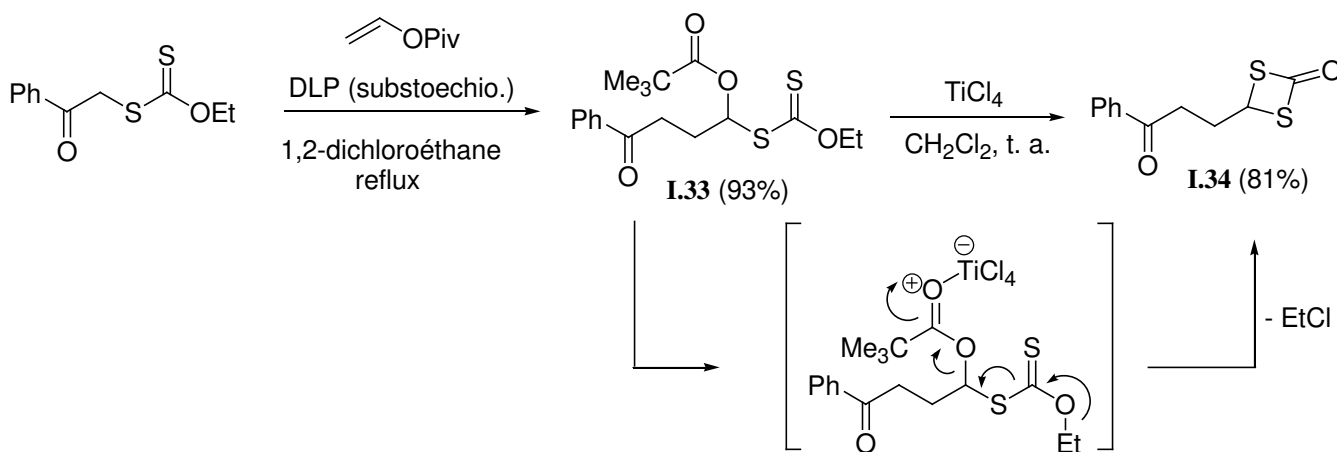


Schéma 1.38 : Formation d'un 1,3-dithioéthanone.

Chapitre 2

**Réarrangement [2,3] sigmatropique des
nitrés allyliques en alcools allyliques**

I. Synthèse des dérivés nitrés allyliques

Depuis quelques années, de nombreuses méthodes d'accès aux dérivés nitrés allyliques ont été développées.⁴⁰ Ces méthodes de synthèse peuvent être classées en deux groupes.

Dans le premier groupe, la formation des dérivés nitrés a lieu par simple introduction du groupe nitré dans la molécule, tandis que les méthodes de synthèse du deuxième groupe impliquent la formation d'une nouvelle liaison C-C dans la molécule.

1- Par introduction du groupe nitré sur la molécule

La préparation de composés nitrés à partir d'halogénures d'alkyle par action du nitrite d'argent ou de nitrite de sodium (réaction de Victor-Meyer et réaction de Kornblum)⁴⁰ a été très utilisée en synthèse organique. Dans notre cas, ces méthodes ne sont pas très intéressantes car, en raison du caractère ambident de l'ion nitrite (attaque nucléophile de l'atome d'oxygène ou de l'atome d'azote), on observe un mélange du nitroalcane et de nitrite d'alkyle (Schéma 2.1).

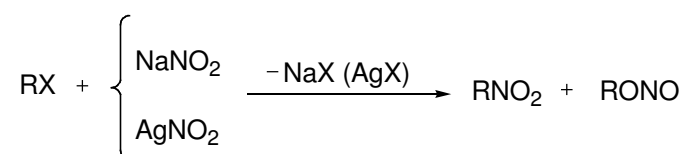


Schéma 2.1 : Caractère ambident de l'ion NO_2^- .

Certains terpènes⁴¹ (comme le géraniol), soumis à un milieu nitrosant (nitrite de sodium dans l'acide acétique aqueux), conduisent à des dérivés nitrés allyliques (Schéma 2.2):

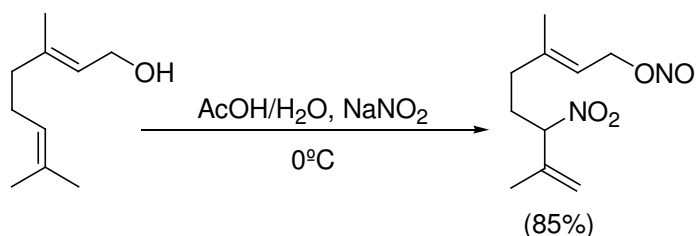


Schéma 2.2 : Synthèse des dérivés nitrés allyliques en milieu nitrosant.

Dans la littérature, on peut trouver également des exemples où des allylsilanes (**II.01**) réagissent avec le tétrafluoroborate de nitronium pour donner les dérivés nitrés allyliques correspondants (**II.02**) avec de bons rendements⁴² (Schéma 2.3).

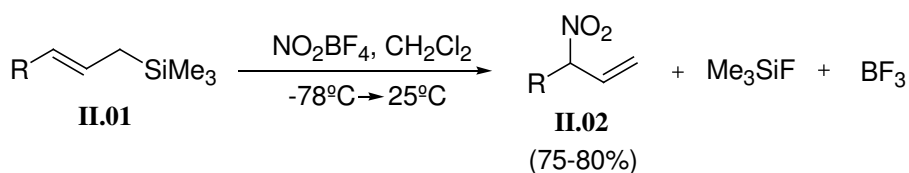


Schéma 2.3 : Synthèse de dérivés nitrés allyliques à partir d'allylsilanes (**II.01**).

41 Corey, E. J. ; Seibel, W. L. ; Kappos, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4921.

42 Olah., G. A. ; Rochin, G. J. *Org. Chem* **1987**, 52, 701.

D'autre part, l'action du nitrate d'acétyl sur l'isoprène,⁴³ dans les conditions de réaction exposées dans le Schéma 2.4, conduit à la formation d'un mélange 7:3 des nitroacétates **II.03** (dérivé nitroacétate allylique) et **II.04**. Le nitroacétate allylique **II.03** est obtenu avec un rendement de 80% sous forme d'un mélange d'isomères *E:Z* (85:15). De son côté, le composé **II.04** se réarrange en **II.03** par traitement dans l'acide acétique avec une quantité catalytique d'acide sulfurique.

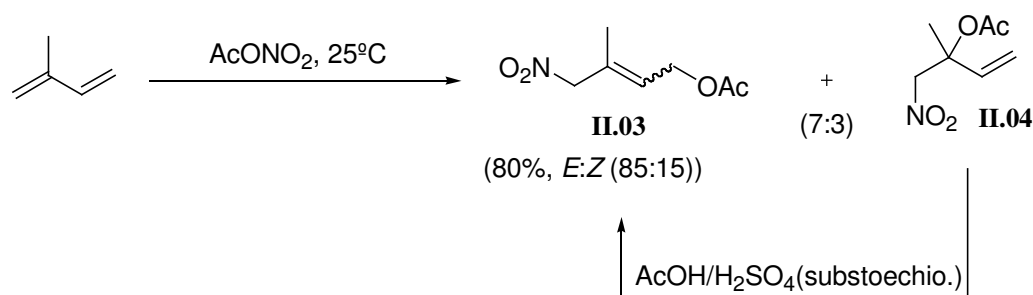


Schéma 2.4 : Synthèse des dérivés nitrés allyliques par le nitrate d'acétyl.

Un inconvénient de ces méthodes est l'utilisation de conditions expérimentales fortement acides incompatibles avec certaines fonctionnalités.

2- Formation des dérivés nitrés allyliques avec création d'une liaison C-C dans la molécule

2-a. A l'aide d'aryle vinyle sulfoxydes

Il est connu que certains dérivés nitrés s'additionnent dans des conditions très douces sur des oléfines ou des acétyléniques pauvres en électrons.

Ainsi, Tanagika et *coll.*⁴⁴ ont introduit une double liaison masquée en β d'un groupe nitré sous la forme d'un sulfoxyde (Schéma 2.5), par une addition du 2-nitropropane sur le phényle vinyle sulfoxyde, suivi d'une étape d'élimination thermique du groupe sulfoxyde nécessaire pour conduire à la formation du dérivé nitré allylique désiré (**II.05**). Cependant, cette thermolyse du groupe sulfoxyde n'est pas toujours compatible avec d'autres fonctionnalités présentes sur la molécule.

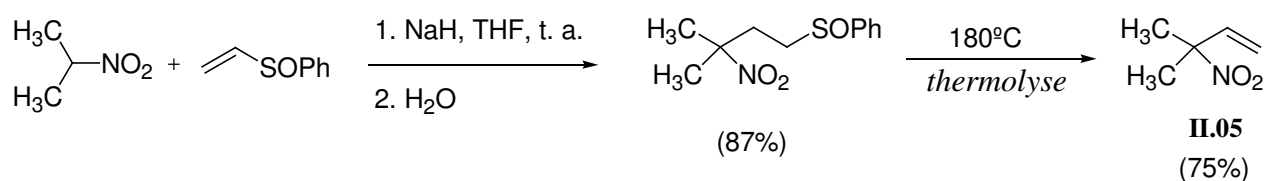


Schéma 2.5 : Synthèse du composé nitré allylique **II.05**.

2-b. Méthode de Hwu

Hwu, en 1989, a synthétisé des dérivés nitrés tertiaires allyliques par addition de Michael d'un nitronate sur un acétylène pauvre en électrons avec de très bons rendements (Schéma 2.6).⁴⁵ Les dérivés nitrés sont obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères *E:Z*, l'isomère de configuration *E* étant majoritaire.

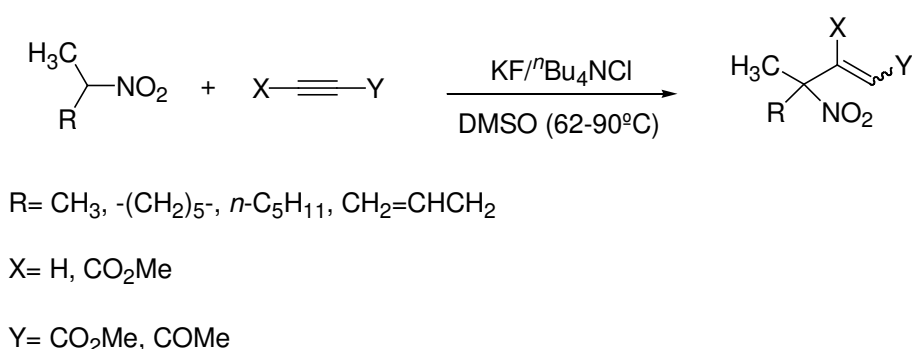


Schéma 2.6 : Synthèse des dérivés nitrés allyliques tertiaires par la méthode de Hwu.

2-c. La réaction de Knoevenagel

Cependant, une des voies les plus commodes pour accéder aux dérivés allyliques est la réaction de Knoevenagel⁴⁶ (Schéma 2.7), résultant de la condensation de nitroalcanes sur des cétones cycliques ou acycliques.

Alors que les réactions de condensation des nitroalcanes sur les cétones ont été catalysées, dans un premier temps, par des amines secondaires,⁴⁶ l'emploi d'un catalyseur bifonctionnel⁴⁷

comme l'éthylènediamine ou la *N,N*-diméthyléthylènediamine, a permis d'augmenter les rendements, même dans le cas des cétones aromatiques réputées peu réactives, telles que l' α -tétralone. L'isomère *exo* du nitroalcène obtenu se réarrange pour donner l'isomère *endo* du β,γ -nitroalcène, conduisant ainsi au dérivé nitré allylique sélectivement.

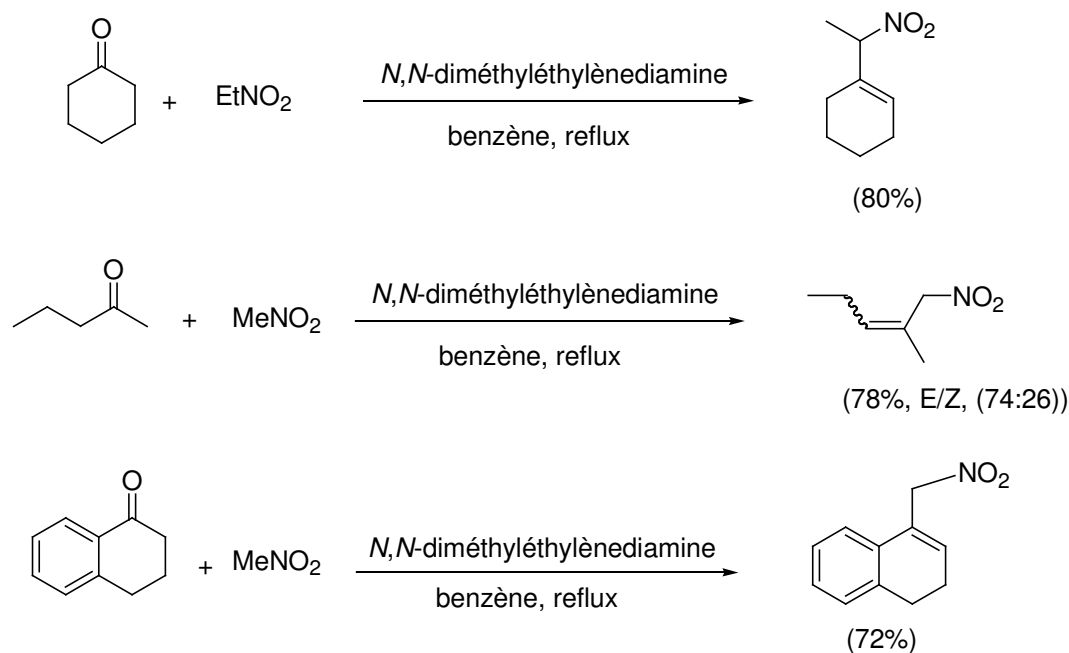


Schéma 2.7 : Réaction de Knoevenagel.

- 45 Anderson, D. A. ; Hwu, J. R. *J. Org. Chem* **1990**, 55, 511.
- 46 Jones, G. *Org. Reac.* **1967**, 15, 204.
- 47 (a) Tamura, R. ; Sato, M. ; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1986**, 53, 4368. (b) Barton, D. H. R. ; Motherwell, W. B. ; Zard, S. Z. *Bull. Chim. Soc. Fr. II* **1983**, 61. (c) Barton, D. H. R. ; Motherwell, W. B. ; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 551.
- 48 (a) Ono, N. ; Hamamoto, I. ; Kamimura, A. ; Kaji, A. ; Tamura, R. *Synthesis* **1987**, 258. (b) Ono, N. ; Kamimura, A. ; Miyake, H. ; Hamamoto, I. ; Kaji, A. ; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3692.

2-d. La réaction de Henry

Une autre voie très efficace pour la synthèse de composés nitrés est la réaction de Henry,⁴⁰ où des nitroalcanes s'additionnent en milieu basique sur des aldéhydes pour donner les β -nitro alcools correspondants. Ces derniers peuvent alors subir plusieurs transformations, par exemple, une réaction de déshydratation (Schéma 2.8) pour donner ainsi des composés nitrés vinyliques.

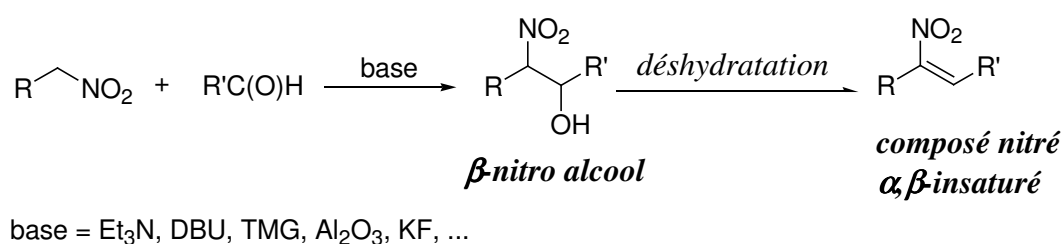
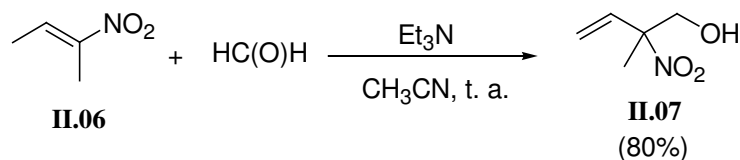


Schéma 2.8 : Réaction de Henry.

Il suffit de faire réagir les composés nitrés α,β -insaturés^{48a} (**II.06**) avec des aldéhydes en présence d'une base pour obtenir facilement les dérivés nitrés allyliques α -substitués correspondants (**II.07**) (Schéma 2.9).

Schéma 2.9 : Exemple de synthèse du composé nitré allylique **II.07** par réaction de Henry.

2-e. L'addition de Michael

Une façon de fonctionnaliser les dérivés nitrés allyliques obtenus par les méthodes précédentes est l'utilisation de la réaction de Michael, où les dérivés nitrés allyliques réagissent en milieu basique avec différentes oléfines pauvres en électrons (Schéma 2.10).^{48a,b}

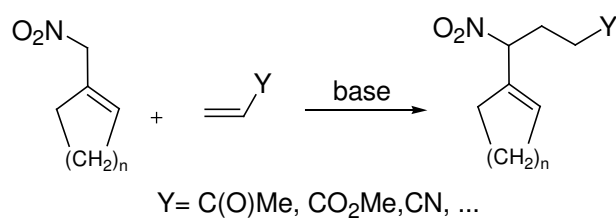


Schéma 2.10 : Fonctionnalisation de nitrés allyliques par réaction de Michael.

II. Aux origines de nos travaux

1- Introduction

Il y a quelques années, une étude de la conversion thermique d'un nitré allylique **II.08** en alcool allylique correspondant **II.10** a été développée dans le laboratoire.^{49,60}

Cette transformation a lieu *via* un réarrangement sigmatropique [2,3] du nitré allylique **II.08** en nitrite allylique **II.09** lequel, dans les conditions réactionnelles, s'hydrolyse ensuite en l'alcool **II.10** (Schéma 2.11).

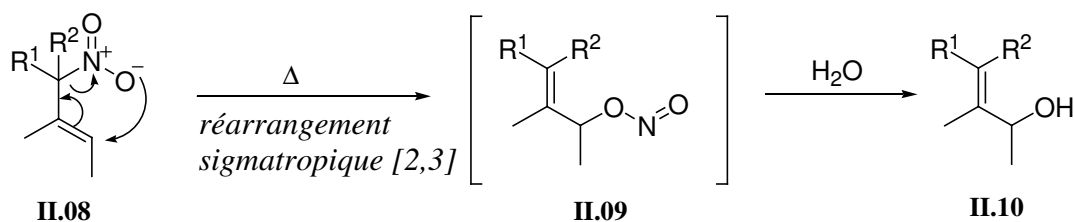


Schéma 2.11 : Réarrangement sigmatropique [2,3] de nitrés allyliques en alcools allyliques.

Avant de développer cette nouvelle réaction plus en détail, nous allons décrire brièvement certains réarrangements sigmatropiques [2,3]⁵⁰ déjà rapportés dans la littérature sur des composés apparentés.

2- Autres réarrangements sigmatropiques [2,3] dans la littérature

Le réarrangement de Mislow-Evans-Braverman, qui transforme des sulfoxydes allyliques^{51,52} et des sélénosulfoxydes allyliques^{51,53} en alcools allyliques *via* un réarrangement sigmatropique [2,3], en est un exemple.

49 Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Kervagoret, J. ; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc.* **1989**, 1006.

50 Revue sur les sigmatropies [2,3] : Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 563.

51 (a) Brückner, R. dans *Comprehensive Organic Synthesis* ; Trost, B. M. ; Fleming, I. ; Eds ; Pergamon : Oxford **1991**, Vol. 6, 873 et référence citées.

52 (a) Evans, D. A. ; Andrews, G. C. ; Fujimoto, T. T. ; Wells, D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 16, 1385. (b) Evans, D. A. ; Andrews, G. C. ; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4956.

53 Reich, H. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 22.

Les sulfoxydes allyliques **II.11** et les sulfenates **II.12** sont liés par une sigmatropie [2,3] réversible (Schéma 2.12), dont l'équilibre est déplacé vers la forme sulfoxyde.

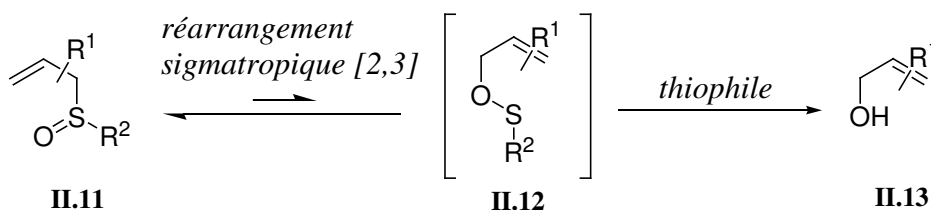


Schéma 2.12 : Réarrangement sigmatropique [2,3] de sulfoxydes allyliques **II.11** en alcools allyliques **II.13**.

Quand le sulfoxyde allylique **II.11** est chauffé en présence d'un thiophile (P(OMe)₃, R₂NH, NaSR), la liaison O-S du sulfenate **II.12** se brise pour donner comme produit final l'alcool allylique correspondant **II.13**.

Inversement, la réaction de l'alcool allylique **II.13** avec un chlorure d'aryl-sulphényle donne lieu à la formation du sulfonate **II.12**, qui par un réarrangement sigmatropique [2,3], conduit au sulfoxyde allylique correspondant **II.11**.

Les sulfonates allyliques ont été très rarement isolés.⁵⁴

A cause de cette sigmatropie, dont la barrière énergétique est très faible, les sulfoxydes allyliques optiquement purs, peuvent se racémiser à température ambiante.⁵⁵

54 Grieco, P. A. ; Lis, R. ; Zelle, R. E. ; Finn, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5908.

55 Bickart, P. ; Carson, F. W. ; Jacobus, J. ; Miller, E. G. ; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4869.

Selon Reich, le sélénoxydes allyliques **II.14** se réarrangent très rapidement en sélénates allyliques **II.15**, isomères plus stables (Schéma 2.13), à la différence de la stabilité supérieure des sulfoxydes allyliques sur les sulfénates allyliques dans l'exemple précédent.^{51,56}

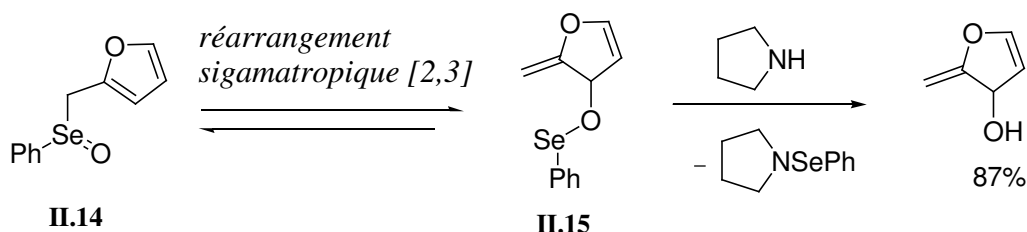


Schéma 2.13 : Réarrangement sigmatropique [2,3] du sélénoxyde allylique **II.14** en alcool allylique.

Deux explications sont possibles : d'une part, la liaison C-Se est plus faible que la liaison C-S, et d'autre part, le caractère de double liaison de la liaison dipolaire Se-O est plus faible que celui de la liaison S-O.

Les sélénoxydes allyliques sont, donc, plus instables que leurs produits de réarrangement et ils n'ont jamais été isolés, à l'exception du furane **II.14** où la double liaison fait partie d'un noyau aromatique.

Le Schéma 2.14 montre l'exemple d'un réarrangement sigmatropique [2,3] du sélénoxyde allylique **II.16**, obtenu par oxydation du séléniure correspondant, en l'alcool allylique **II.17**.⁵⁷

56 Reich, H. J. ; Yelm, K. E. ; Wollowitz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2503.

57 Crimmins, M. T. ; Hollis, W. G. ; Lever, Jr. Et J. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3647.

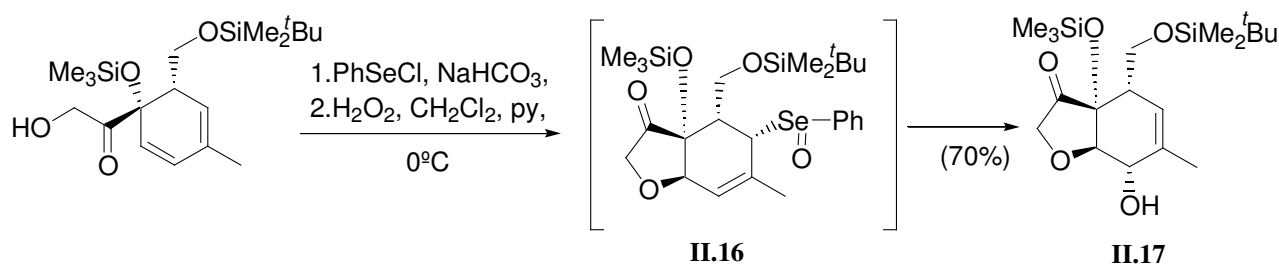


Schéma 2.14 : Réarrangement sigmatropique [2,3] du sélénoséne **II.16** en l'alcool allylique **II.17**.

D'une façon similaire a lieu la transformation de dérivés iodés allyliques, très instables, en alcools allyliques.⁵⁸

Dans le Schéma 2.15, est présenté un réarrangement sigmatropique [2,3] d'un composé iodé allylique **II.19**, obtenu par oxydation de l'iodure **II.18**, en **II.20**. Ce dernier s'oxyde pour donner l'intermédiaire **II.21**, lequel s'hydrolyse finalement en alcool allylique **II.22**.

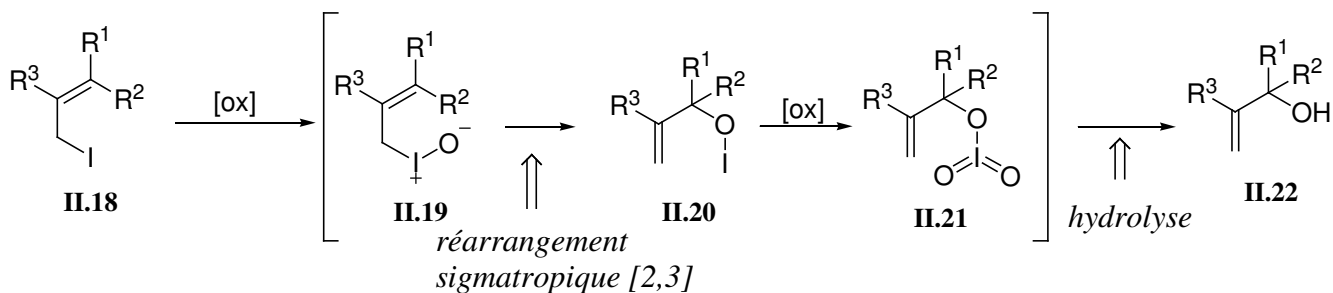


Schéma 2.15 : Réarrangement de dérivés iodés allyliques en alcools allyliques.

Les *N*-oxydes d'amines allyliques tertiaires **II.23** se réarrangent également *via* une sigmatropie [2,3] pour donner les alcools allyliques correspondants **II.24** (réaction de Meisenheimer, Schéma 2.16).⁵⁹

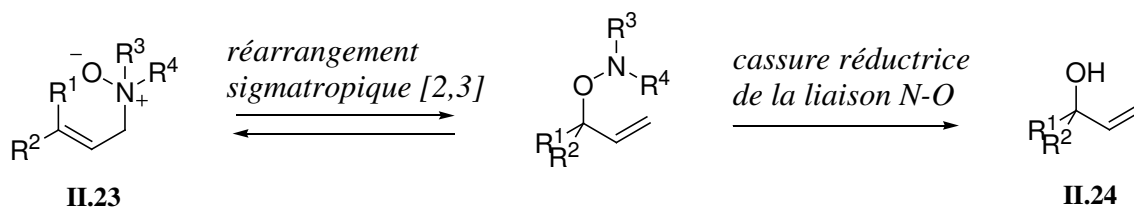


Schéma 2.16 : Réarrangement de Meisenheimer.

Cette réaction présente un grand potentiel pour la synthèse énantiosélective d'alcools allyliques par deux stratégies différentes : en utilisant des auxiliaires chiraux cycliques rigides pour la synthèse des *N*-oxydes d'amines ou bien par introduction d'un substituent en α de l'azote avant la formation du *N*-oxyde d'amine.

3- Travaux de Bernard Barlaam

3a- Premières résultats

Comme nous l'avons souligné précédemment dans l'introduction de cette partie, les premiers essais de réarrangement sigmatropique [2,3] des nitrés allyliques en alcools allyliques ont été réalisés il y quelques années par Bernard Barlaam dans le laboratoire.^{49,60}

Au cours de ces travaux de thèse, il a étudié ce réarrangement sigmatropique [2,3] sur un grand nombre de dérivés nitrés allyliques et dans une gamme de températures de 160°C à 200 °C, avec l'aide de différents solvants (tétraline 200°C, mésitylène 165°C, *o*-dichlorobenzène 180°C).

En analysant les résultats obtenus, il a constaté que le rendement de la réaction était très dépendant du degré de substitution du carbone portant le groupe nitré. De ce fait, les dérivés nitrés tertiaires cycliques ou acycliques ont donné les alcools tertiaires réarrangés avec des rendements entre 50% et 70% (Schéma 2.17a), tandis que pour les dérivés nitrés secondaires, le réarrangement était beaucoup moins efficace avec des rendements autour de 30% et 40% (Schéma 2.17b).

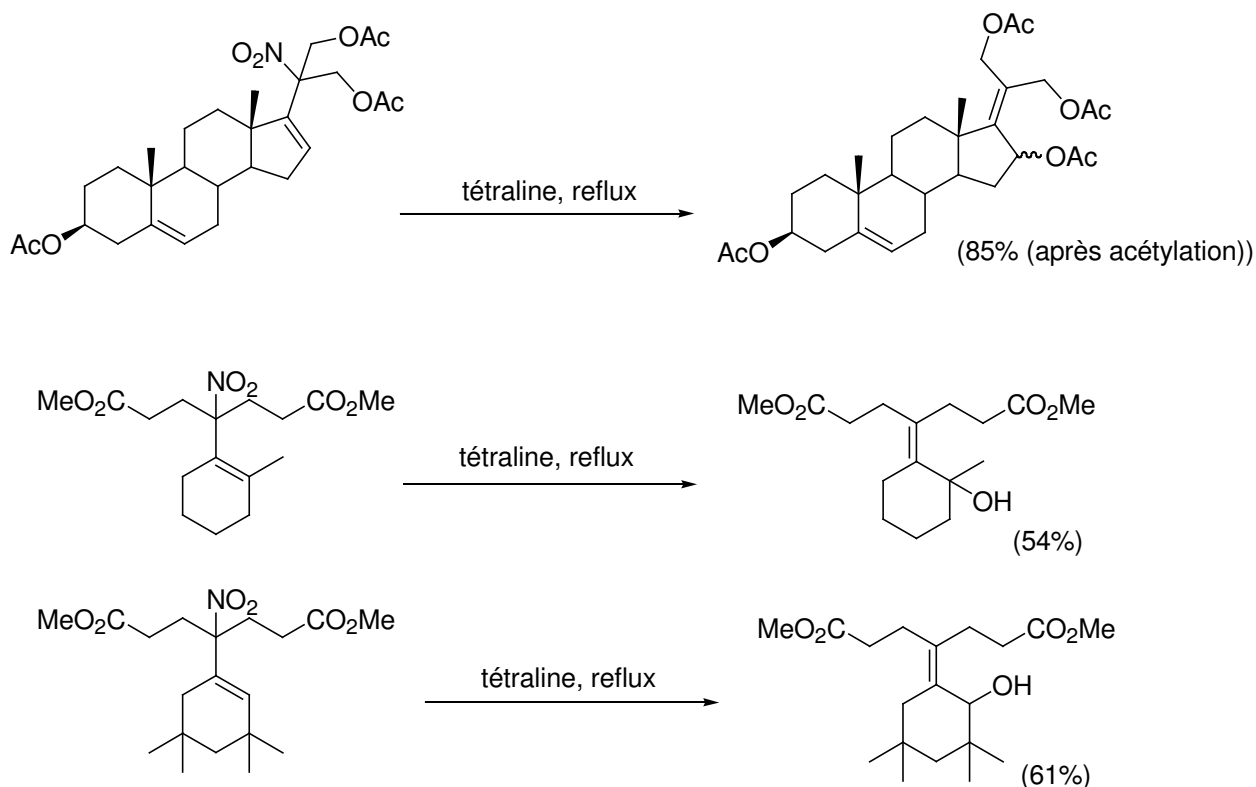


Schéma 2.17a : Exemples du réarrangement thermique des nitrés allyliques tertiaires.

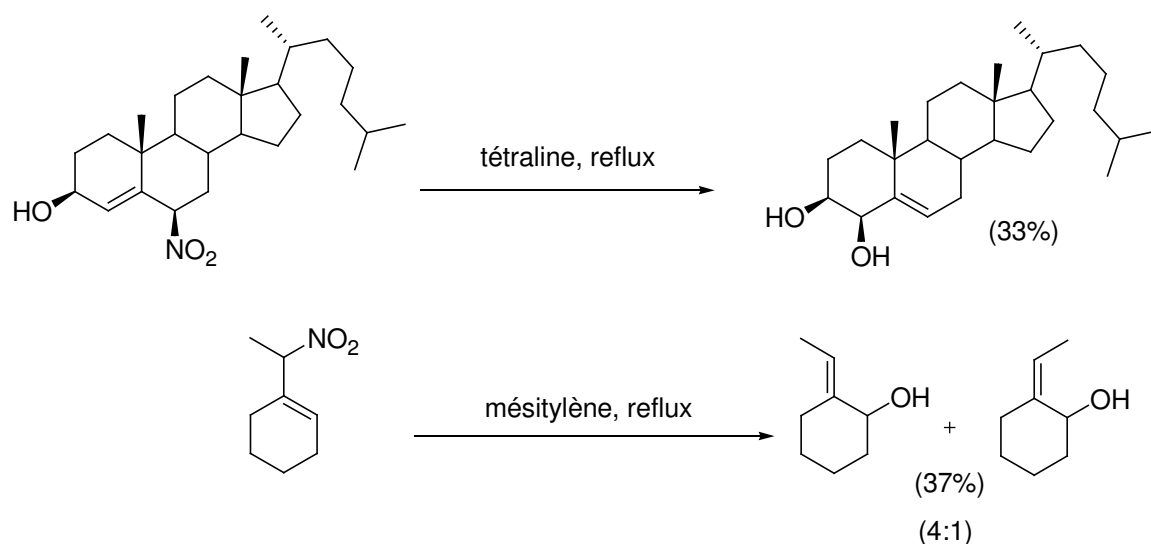


Schéma 2.17b : Exemples du réarrangement thermique des nitrés allyliques secondaires.

D'un autre côté, les réarrangements sigmatropiques [2,3] sur des dérivés allyliques primaires n'ont pas donné de bons résultats, car ils nécessitent une température beaucoup plus élevée pour donner lieu à la réaction, et dans ces conditions, seulement des produits de décomposition ont été observés.

Une explication à cette observation peut résider dans le fait que plus le carbone portant le groupe nitro est substitué, la liaison C-N est plus longue et, par conséquent, plus fragile.

Concernant les différents solvants utilisés et, par conséquent, les différentes températures de réaction, il a été constaté que l'utilisation de la tétraline comme solvant (200°C) diminuait le temps de réaction.

3b- Etude mécanistique

Initialement, une explication aux faibles rendements obtenus dans les exemples montrés précédemment pouvait être la formation d'acide nitreux dans le milieu réactionnel, qui peut se produire selon trois voies possibles (Schéma 2.18) :

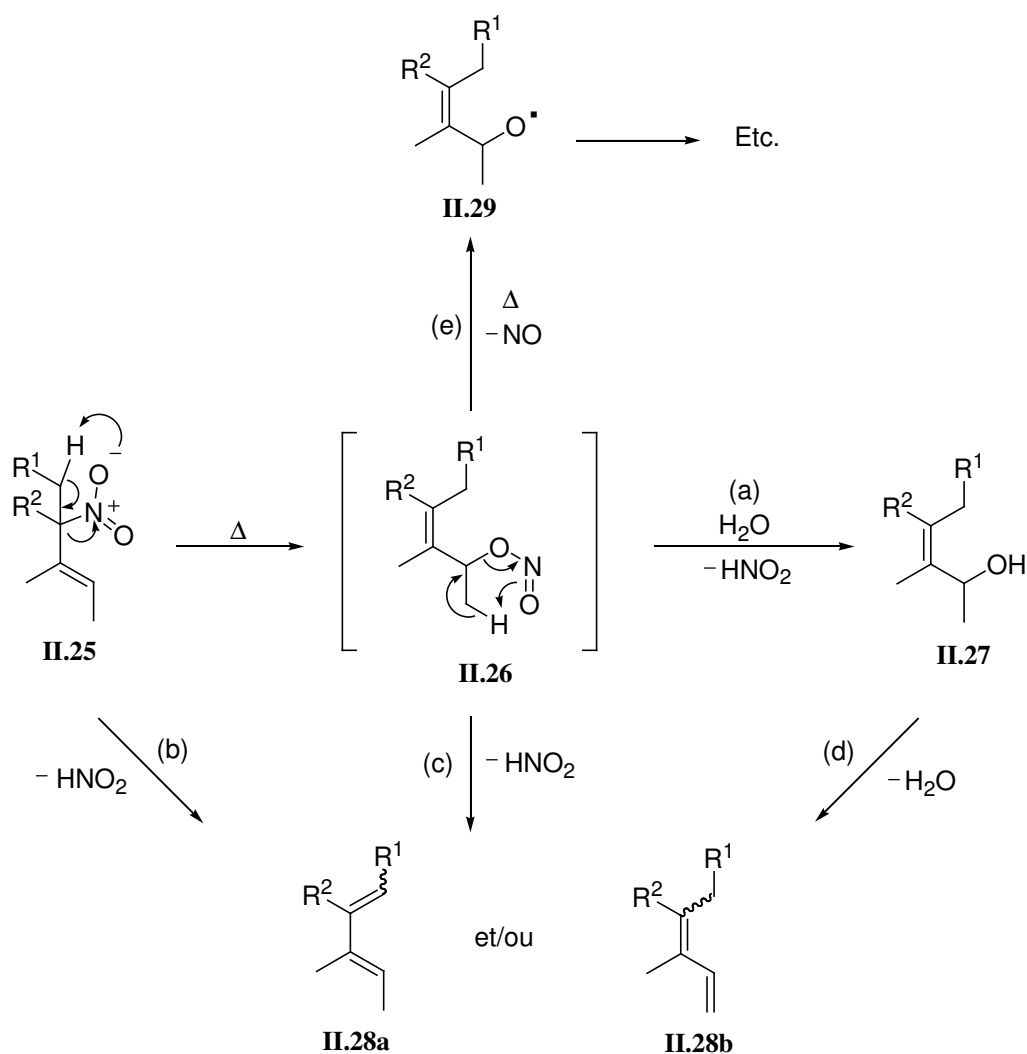


Schéma 2.18 : Différentes voies d'évolution du nitrite intermédiaire **II.26**.

- voie a : Par hydrolyse du nitrite intermédiaire **II.26**. Les traces d'eau sur la surface du verre ou dans le solvant peuvent être l'explication à ce phénomène, surtout lorsqu'on considère que les réactions sont effectuées sur une échelle inférieure à la millimole.
- voie b: Par *syn*-élimination du groupe nitré du produit de départ **II.25** pour donner les diènes **II.28a,b**.⁶¹
- voie c : Par *syn*-élimination du nitrite **II.26** pour donner les diènes **II.28a,b**.

Ces deux dernières hypothèses ont été confirmées par l'existence dans le milieu réactionnel d'une quantité variable de diènes comme produits secondaires de réaction. Il faut souligner que ces diènes pourraient aussi provenir d'une déshydratation de l'alcool allylique **II.28** (voie d).

Au cours de ces travaux, il a été envisagé que la présence d'acide nitreux dans le mélange réactionnel pouvait être responsable des faibles rendements observés, pour deux raisons différentes:

- D'une part, il a été observé l'apparition d'un mélange de produits secondaires dans le milieu réactionnel. Convaincus que l'acide nitreux était responsable de cette dégradation, il a alors été décidé d'ajouter un piège dans le milieu réactionnel. Pour cela, un excès d'acétamide avant l'étape de thermolyse a été ajouté (Schéma 2.19).⁶² Malheureusement, aucune augmentation des rendements en alcools allyliques a été observée.

61 (a) Weis, C. D. ; Newkome, G. R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5801. (b) Fritzsche, K. ; Beckhaus, H.-D. ; Rüchard, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2805

62 Olah, G. A. ; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2386.

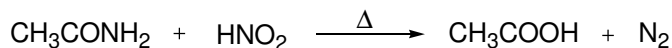


Schéma 2.19 : Piégeage de l'acide nitreux par l'acétamide.

- D'autre part, l'acide nitreux pourrait aussi catalyser la réaction d'élimination d'une molécule d'eau de l'alcool allylique **II.27** (Schéma 2.18, voie d) ainsi que la réaction d'élimination d'une molécule d'acide nitreux du nitrite intermédiaire **II.26** (Schéma 2.18, voie c). Même la surface du verre pourrait être suffisamment acide dans les conditions de réaction pour favoriser ces éliminations non désirées. En effet, l'addition de laine de verre dans le milieu réactionnel durant la thermolyse, sans changer les autres paramètres, a conduit à une augmentation sensible de la quantité de diènes dans le milieu réactionnel.

Malheureusement, Bernard Baarlam, au cours de ces travaux, n'a pas réussi à pallier les problèmes liés à la présence d'acide nitreux dans le milieu réactionnel.

Comme nous allons le montrer plus tard, une mise au point de cette réaction réalisée quelques années plus tard dans le laboratoire par Elmar Schmidt, va permettre de résoudre ce problème.

Parallèlement, Bernard Baarlam a envisagé une autre explication possible aux faibles rendements. La décomposition homolytique partielle, dans les conditions de réaction, du nitrite intermédiaire **II.26** conduirait au radical alkoxy **II.29** (Schéma 2.18, voie e),⁶³ lequel pourrait évoluer selon diverses voies, pour donner finalement un mélange de différents produits secondaires (Schéma 2.20).

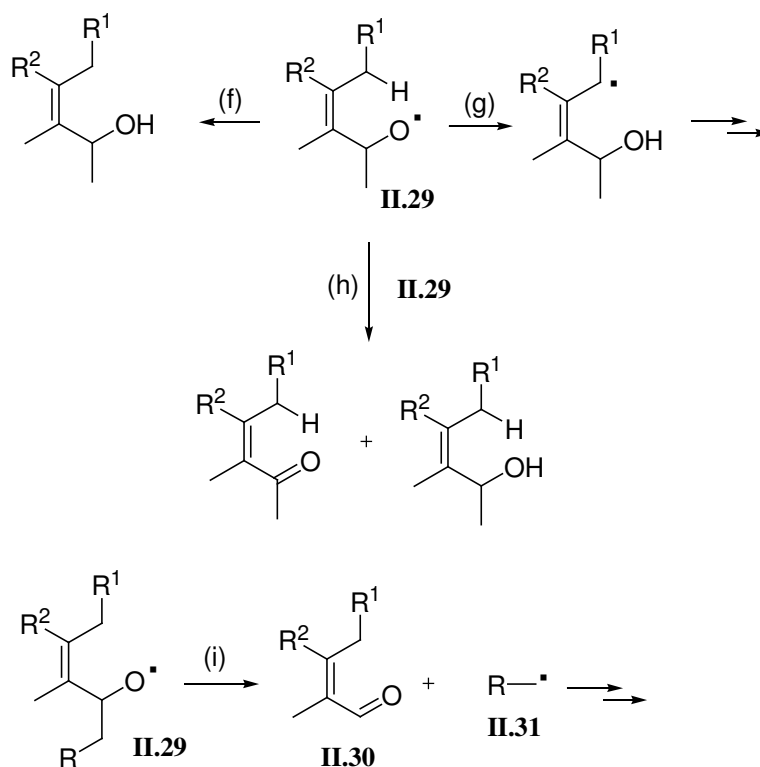


Schéma 2.20 : Différentes voies d'évolution du radical alkoxy.

Quelques unes des éventuelles transformations du radical alkoxy **II.29** sont les suivantes.^{64,65} Le radical **II.29** pourrait arracher un hydrogène au solvant (voie f), subir un transfert d'hydrogène [1,5] selon un état de transition à six chaînons (voie g), effectuer une étape de dismutation (voie h), ou bien, il pourrait aussi se fragmenter par rupture d'une liaison C-C (voie i) pour donner ainsi une fonction carbonyle α,β -insaturée **II.30** et un nouveau radical **II.31**.

63 Pour la pyrolyses de nitrites: Batt, L. dans *The Chemistry of Amino, Nitro and Nitroso Compounds and their Derivates* ; Patai, S. ; Ed. ; Wiley-Interscience : Hoboken, NJ, **1982** ; Suppl. F, *Chapter 12*, 181.

64 Nussbaum, A. L. ; Yuan, E. P. ; Robinson, C. H. ; Mitchell, A. ; Oliveto, E. P. ; Beaton, J. M. ; Barton, D. H. R. : *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 20.

65 Barton, D. H. R. ; Beaton, J. M. ; Geller, L. E. ; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4076.

Pour vérifier l'hypothèse de la rupture homolytique du nitrite intermédiaire **II.26**, la tétraline a été prise comme solvant, car avec ses quatre hydrogènes benzyliques, elle faisait un bon donneur d'hydrogène pour piéger le radical alkoxy intermédiaire **II.29**.

Cependant, l'analyse chromatographique du brut réactionnel n'a pas permis d'isoler l'oxime de l' α -tétralone, produit logique de cette voie radicalaire (Schéma 2.21).

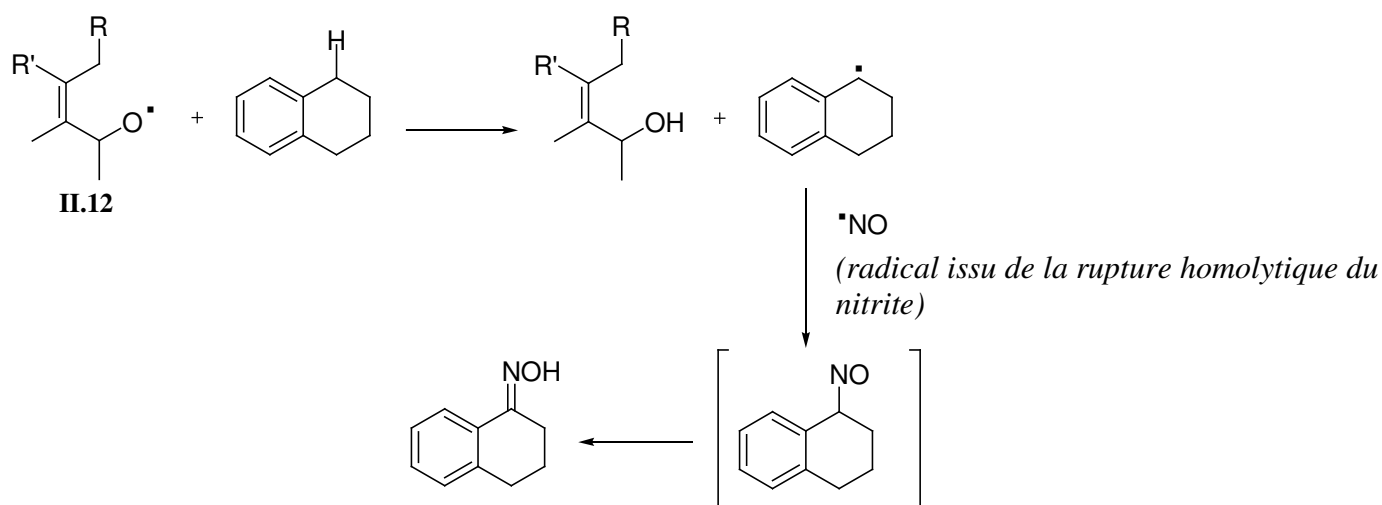


Schéma 2.21 : Rôle possible de la tétraline comme donneur d'hydrogènes.

De plus, en effectuant le réarrangement dans l'*o*-dichlorobenzène à 180°C (solvant qui ne cède pas facilement ses hydrogènes) les alcools allyliques ont été obtenus avec des rendements comparables.

D'un autre côté, au cours de ces travaux, des traces des produits correspondants aux autres transformations possibles (voies f-i) n'ont jamais pu être isolés.

Finalement, en absence de toute preuve d'existence des produits secondaires issus d'une rupture homolytique du nitrite allylique **II.26**, il a été finalement conclu que ce nitrite allylique intermédiaire suivait uniquement un processus ionique, et, de ce fait, les faibles rendements obtenus

dans l'étape du réarrangement sigmatropique [2,3], n'étaient pas le résultat de l'existence de ces transformations.

3c- Premières applications dans la littérature⁶⁶

Une première application du potentiel synthétique de cette nouvelle méthodologie a été réalisée dans le laboratoire, dans le cadre de la synthèse totale de dérivés de l'estrone.^{66b}

Comme le montre le Schéma 2.22, le squelette **II.32**, qui a été synthétisé avec l'aide de la chimie des dérivés nitrés, peut subir un réarrangement sigmatropique [2,3] pour donner, de cette façon, le composé **II.33**, intermédiaire clé dans la synthèse de l'oestrone.

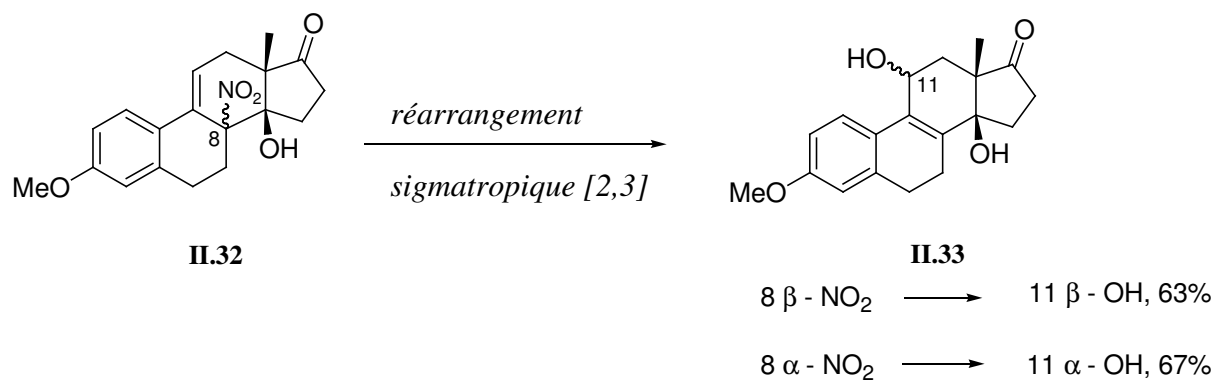


Schéma 2.22 : Synthèse de dérivés de l'estrone.

⁶⁶ Pour voir une application à cette méthodologie voir : (a) Dumez, E. ; Rodriguez, J. ; Dulcère, J.-P. *Chem. Commun.* **1999**, 2009. (b) Barlaam, B. ; Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Elton-Farr, S. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1995**, 51, 1675 et références citées.

III. Modifications de la procédure et résultats

1- Mise au point de la réaction par Elmar Schmidt

Pour essayer de compenser l'acidité du milieu réactionnel, qui est, comme nous avons vu auparavant, le premier responsable des faibles rendements de l'étape de réarrangement sigmatropique, Elmar Schmidt, il y a quelques années dans le laboratoire, a décidé de tester l'effet de l'addition d'une base au milieu réactionnel, pour neutraliser ainsi l'acide nitreux, responsable de la déshydratation des alcools allyliques (Schéma 2.20). De ce fait, plusieurs bases ont été utilisées mais, dans la plupart des cas, aucune augmentation des rendements en alcools allyliques n'a pu être constatée.

Entre autres bases, Elmar Schmidt a utilisé la *N,N*-diméthylaniline, peu nucléophile (une base plus nucléophile pourrait réagir sur des groupes fonctionnels présents sur la molécule). Malheureusement, expérimentalement aucune amélioration n'a été apportée.

A notre tour, nous avons réalisé plusieurs essais en utilisant le 1,8-bis(diméthylamino)naphtalène (proton sponge) comme base (base encombrée et peu nucléophile) dans le *o*-dichlorobenzène, mais les meilleurs résultats ont été obtenus par Elmar Schmidt avec le DABCO (base plus nucléophile).

Plusieurs réactions ont été menées dans différents solvants mais le solvant le plus performant pour la réaction a été le *o*-dichlorobenzène (180°C).

Finalement, nous pouvons conclure que, au vu des résultats obtenus, les meilleures conditions pour ce réarrangement consistent à prendre le *o*-dichlorobenzène comme solvant et le DABCO (1.5 éq.).

Deux premiers exemples ont été réalisés, selon ces conditions, avec de très bons résultats.⁶⁷ Le premier de ces exemples vient à illustrer l'amélioration du rendement avec l'utilisation due à l'utilisation DABCO et le *o*-dichlorobenzène comme solvant. A son tour, le deuxième exemple a permis d'étudier la diastéréosélectivité du processus.

Le dérivé nitré allylique **II.34**,⁶⁰ obtenu par une double réaction de Henry entre le nitrométhylcyclohexène et le formaldéhyde, suivie d'une étape de protection du diol sous forme d'acétal, se réarrange pour donner l'alcool allylique **II.35**. En absence du DABCO, ce réarrangement donne un rendement de 53%, tandis qu'en présence de DABCO et dans l'*o*-dichlorobenzène, le rendement augmente jusqu'à 72% (Schéma 2.23).⁶⁷

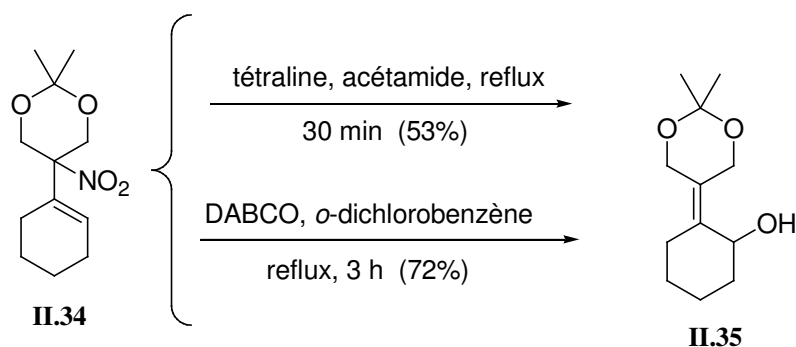


Schéma 2.23 : Amélioration du rendement en présence de DABCO.

Dans le deuxième exemple, le réarrangement du nitré allylique **II.36**,⁶⁰ obtenu par une double réaction de Henry entre le 1-nitrométhyl-4-phényl-1-cyclohexène et le formaldéhyde, suivie d'une étape d'acétylation, a donné exclusivement l'isomère *trans* de l'alcool allylique **II.38** (Schéma 2.24).⁶⁷ Cette diastéréosélectivité peut s'expliquer par l'état de transition **II.37**, où le groupe phényle (volumineux) se met en position équatoriale, étant donné qu'en position axiale il existe une interaction 1,3-diaxiale entre l'oxygène du groupe nitro et le phényle.

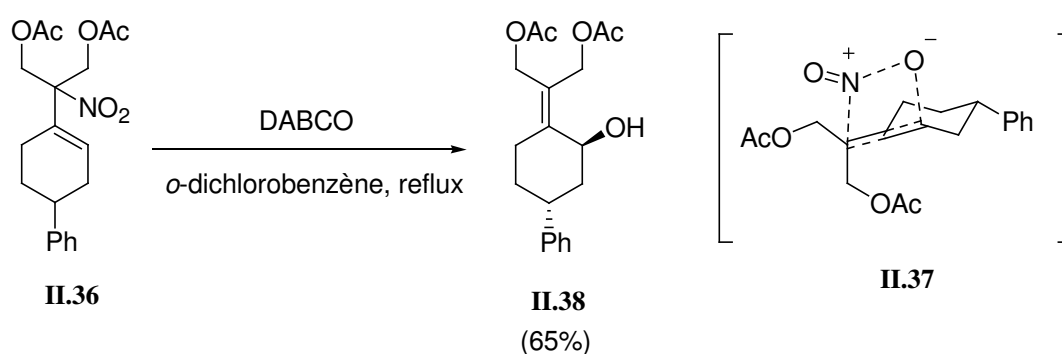


Schéma 2.24 : Diastéréosélectivité du réarrangement sigmatropique [2,3] du groupe nitro.

Ce résultat montre que le réarrangement sigmatropique [2,3] du groupe nitro est une étape concertée qui a lieu de façon suprafaciale.

Les exemples qui suivent vont permettre de démontrer la fiabilité de cette méthode de thermolyse des composés nitrés allyliques secondaires et tertiaires en présence de DABCO. Nous allons mettre en évidence l'amélioration des rendements des alcools allyliques obtenus en présence d'une base dans le milieu réactionnel.

2- Résultats expérimentaux

Au cours de ce travail, nous avons voulu tester ce réarrangement sigmatropique [2,3] des dérivés nitrés allyliques en alcools allyliques en présence de DABCO sur un grand nombre de substrats pour en illustrer l'efficacité et la compatibilité avec différentes fonctionnalités et montrer les applications possibles dans la synthèse de structures plus complexes.⁶⁷

Nous venons de voir la faisabilité du réarrangement des nitrés allyliques portant des fonctions alcools différemment protégées. Nous avons alors décidé de tester ce réarrangement avec d'autres fonctions présentes dans la structure du nitré allylique de départ comme, par exemple, les groupes nitrile et sulfoxyde, pour voir si, dans ces deux cas, la réaction restait efficace.

Le dérivé nitré **II.39**, qui possède deux groupes nitriles, est issu de la réaction de Michael entre le 1-nitrométhyl-1-cyclohexène et l'acrylonitrile.⁶⁰ Après réarrangement, nous obtenons l'alcool allylique **II.41** avec un rendement de 91%. De son côté, le dérivé nitré avec les deux groupes sulfoxydes **II.40** (obtenu par réaction de Michael entre le 1-nitrométhyl-1-cyclohexène et la phénylvinylsulfone),⁶⁰ se réarrange en alcool allylique **II.42** avec un rendement de 75%. Nous avons pu constater que, dans les deux cas, les conditions de réaction sont compatibles avec ces deux fonctionnalités et que les rendements obtenus sont satisfaisants (Schéma 2.25).

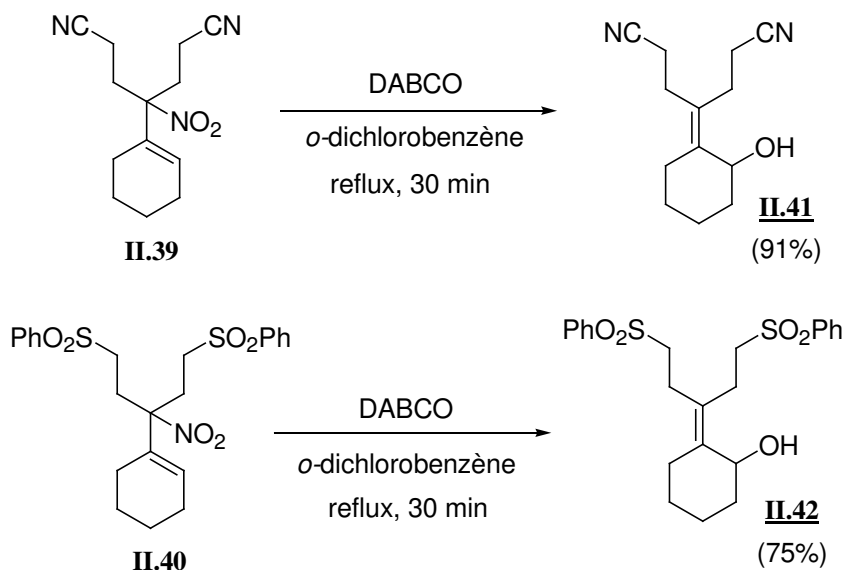


Schéma 2.25 : Réarrangement sigmatropique des nitrés allyliques en présence d'autres fonctionnalités.

Un exemple de réarrangement d'un nitré allylique sur un système acyclique est illustré sur le Schéma 2.26. Le dérivé nitré **II.43** a été synthétisé par réaction de Henry entre le 3-phénylpropionaldéhyde et le nitroéthane, suivie d'un acétylation. Après une addition de Henry du nitroalcane **II.43** sur le formaldéhyde et une étape d'acétylation, nous obtenons le nitré allylique **II.44**,⁶⁰ lequel se réarrange pour donner l'alcool allylique correspondant **II.45** sous forme d'un mélange d'isomères *E/Z* (2:1), avec un rendement de 87%. Ce rendement chute à 67% en absence de DABCO.

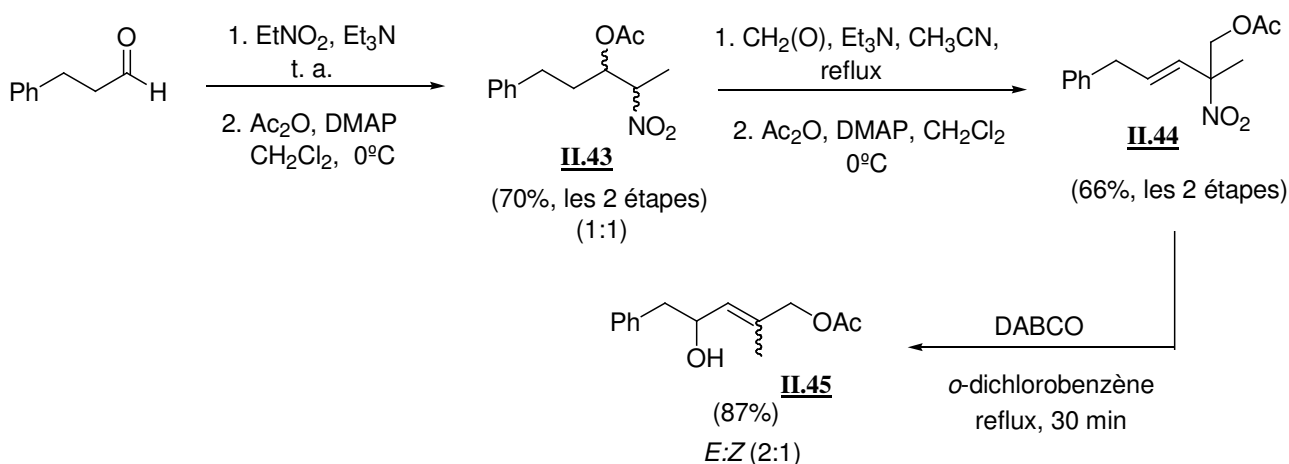


Schéma 2.26 : Réarrangement sigmatropique dans un système acyclique.

Un autre exemple de réarrangement d'un nitré allylique acyclique est représenté dans le Schéma 2.27. Le β -citronellol, après avoir subi une étape d'acétylation (**II.46**), est mis en présence de nitrite de sodium en milieu acide pour donner le dérivé nitré correspondant **II.47**. Ce dernier réagit avec le formaldéhyde selon la réaction de Henry, pour donner, après acétylation, le nitré allylique **II.48**, qui se réarrange en alcool allylique **II.49** sous forme d'un mélange d'isomères *E/Z* (1:1).

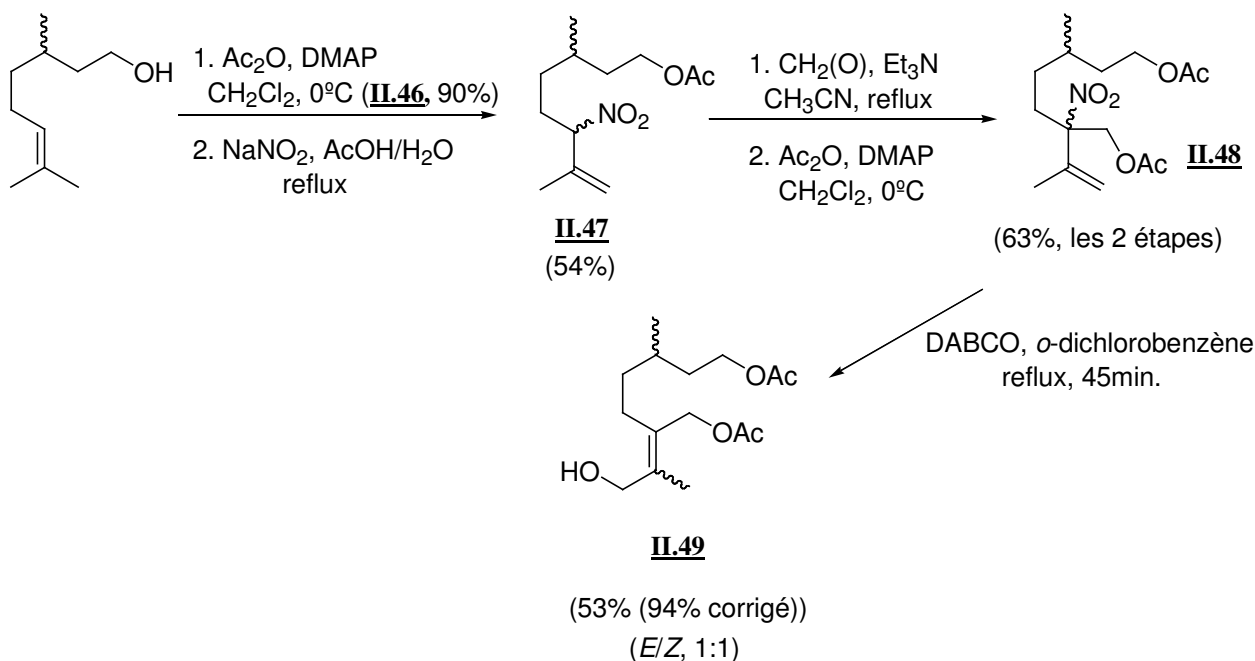


Schéma 2.27 : Exemple de réarrangement d'un nitré allylique dérivé d'un terpène.

Les exemples qui suivent, montrent la synthèse de différents nitrés allyliques à partir du 1-nitrocyclohexène. Après réarrangement, les alcools allyliques obtenus diversement fonctionnalisés, vont permettre d'envisager *a posteriori* toutes sortes de transformations. Dans ces alcools, nous retrouvons comme fonctions un acétate, un sulfone, une cétone ainsi qu'un ester.

Dans tous les cas, les dérivés nitrés allyliques ainsi que les alcools allyliques correspondants ont été isolés avec de très bons rendements.

Le dérivé nitré **II.50** s'obtient par simple réaction de Henry entre le 1-nitrocyclohexène et le formaldéhyde,^{48a} suivie d'une étape d'acétylation de l'alcool intermédiaire. Le nitré **II.50** ainsi obtenu se réarrange pour donner l'alcool allylique correspondant **II.51** avec un rendement de 72% (Schéma 2.28).

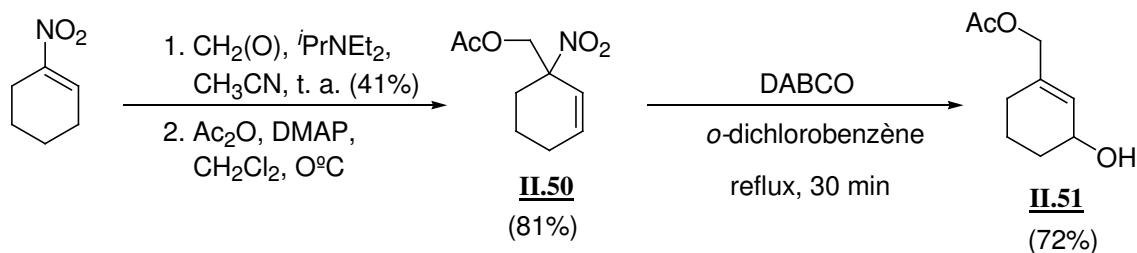


Schéma 2.28 : Synthèse de l'alcool allylique **II.51** à partir du 1-nitrocyclohexène.

Les trois autres nitrés allyliques **II.52**, **II.54** et **II.55**, ont été synthétisés par une réaction de Michael entre le 1-nitrocyclohexène et la méthyle vinyle cétone, le méthyle acrylate et la phényle vinyle sulfone, respectivement.^{48a} Le réarrangement sigmatropique [2,3] de ces dérivés nitrés fournit les alcools allyliques **II.53**, **II.55** et **II.57**, respectivement (Schéma 2.29).

Dans ces trois derniers exemples, la présence d'une fonction alcool ainsi qu'un deuxième groupe fonctionnel (cétone, ester, sulfone) susceptible de réagir, a posteriori, permettrait d'accéder à une grande variété de composés plus élaborés.

La plupart de ces alcools allyliques, obtenus ici d'une façon très simple et avec de très bons rendements, seraient difficiles à synthétiser par une approche traditionnelle.

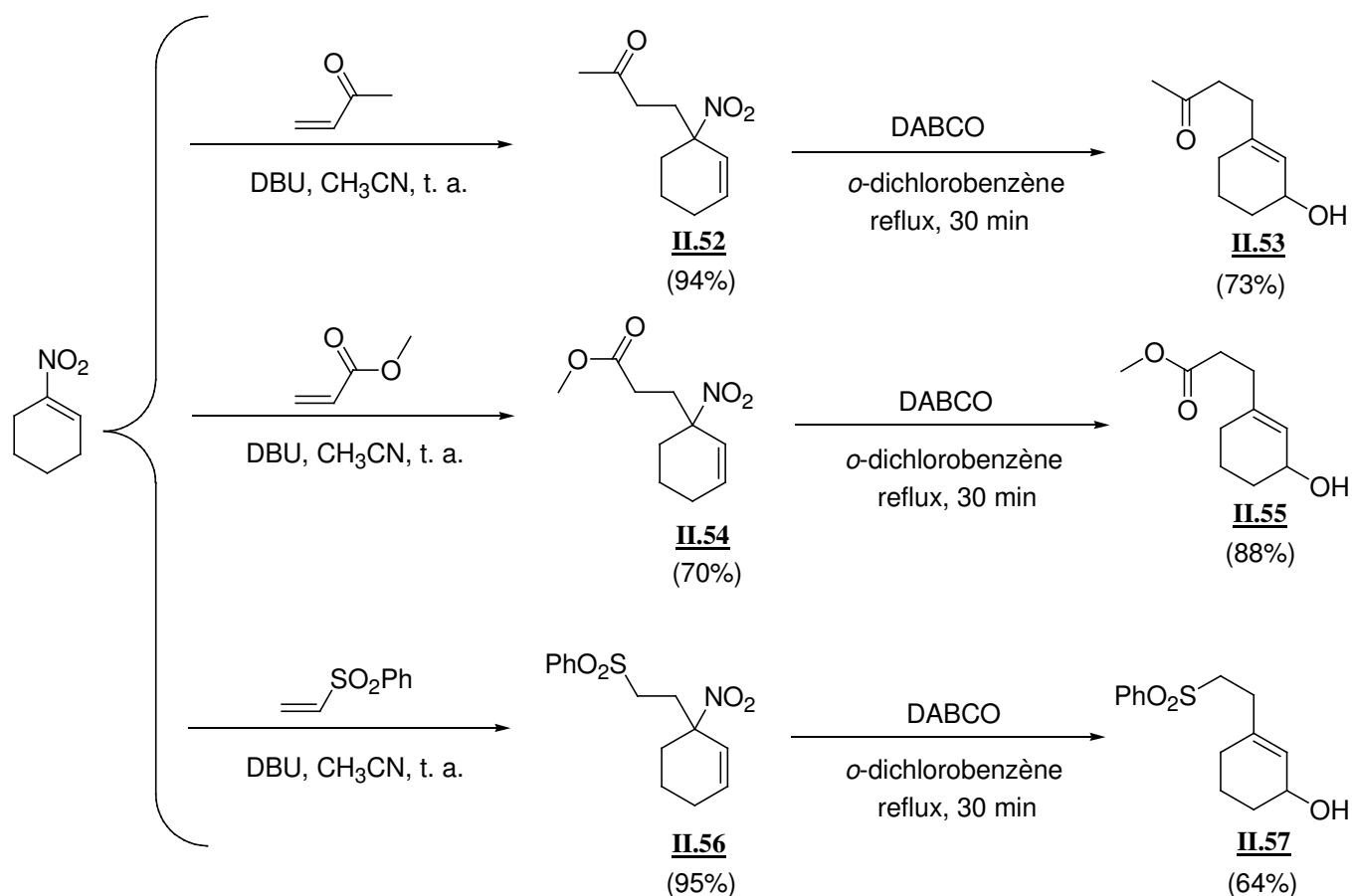


Schéma 2.29 : D'autres synthèses d'alcools allyliques fonctionnalisés à partir du 1-nitrocyclohexène.

Dans l'exemple présenté dans le Schéma 2.30, le groupe phényle joue le rôle de marqueur stéréochimique au moment de la synthèse du nitré allylique **II.62**.

Le composé **II.62** est obtenu à partir de la nitrooléfine **II.61**⁶⁸ par addition de Michael sur la méthyle vinyle cétone. Cette addition a lieu du même côté que le groupe phényle, comme nous avons pu le constater par différentes analyses en RMN.

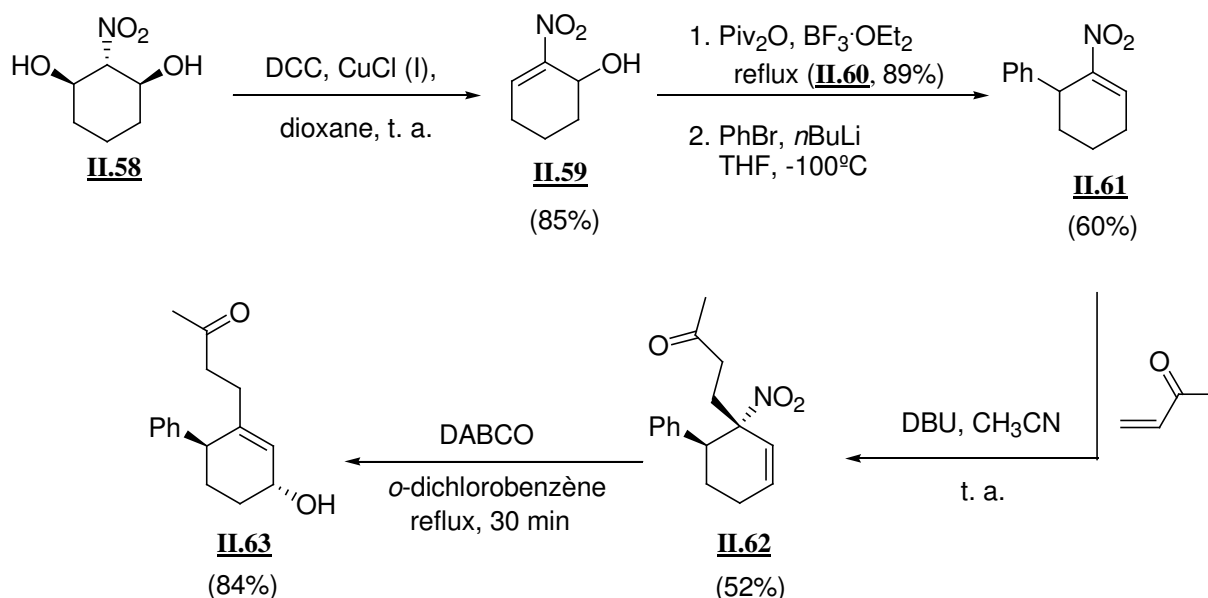


Schéma 2.30 : Exemple de l'aspect stéréochimique du réarrangement.

La nitrooléfine **II.61** est synthétisée à partir du composé nitré **II.59** par réaction avec l'anhydride pivalique et l'éthérate de trifluorure de bore (**II.60**), suivie d'une étape d'addition du phényllithium sur cet alcool protégé. Le composé **II.59** est, à son tour, préparé à partir du diol **II.58** (obtenu par réaction entre le nitrométhane et le glutaraldéhyde)^{69,70} par déshydratation en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC)⁷¹ et de chlorure de cuivre (I).

Le réarrangement sigmatropique [2,3] du composé nitré allylique **II.62** a donné diastéroselectivement l'isomère *trans* de l'alcool allylique **II.63**, confirmant ainsi la nature concertée du réarrangement.

69 Eberle, M. ; Missbac M. ; Seebach, D. *Organic Synthesis Coll.*, vol.8, 332.

70 (a) Baer, H. H. ; Shields, D. C. ; Dawson, G. G. *Can. J. Chem.* **1973**, 51, 2843. (b) Lichtenhaler, F. W. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 845.

71 Seebach, D. ; Knochel, P. *Synthesis* **1982**, 1017.

Contrairement au cas précédent, l'alcool allylique **II.66** est obtenu uniquement sous forme d'isomère *cis* (Schéma 2.31). Cet alcool provient du réarrangement du dérivé nitré **II.65**, qui est facilement synthétisé par addition de Michael de la nitrooléfine **II.64** (obtenue par réaction du composé **II.59** avec le diméthoxyméthane)⁷² sur la phényle vinyle sulfone.

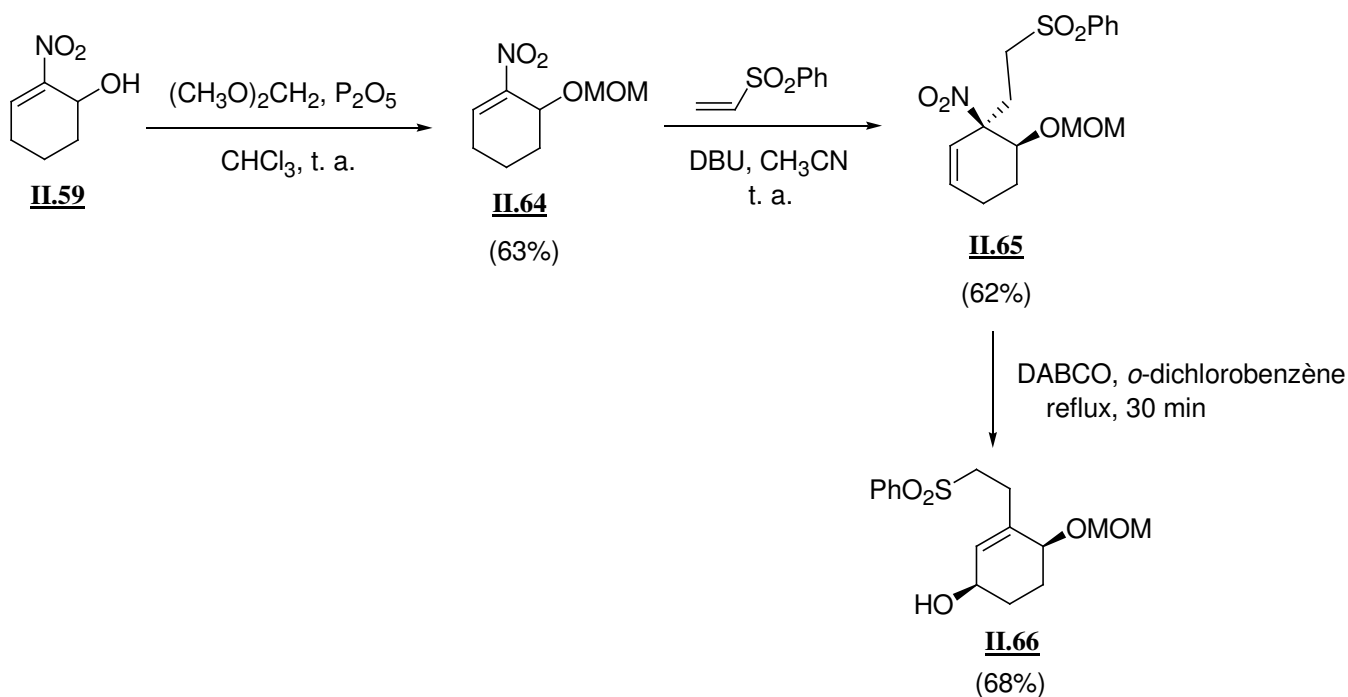


Schéma 2.31 : Deuxième exemple de l'aspect stéréochimique du réarrangement.

La différence de diastéréosélectivité du réarrangement sigmatropique [2,3] pour la formation des alcools **II.63** et **II.66** (dans ce cas, l'addition de Michael a lieu par la face opposée au groupe OMOM, contrairement au premier cas où l'addition s'est faite du même côté que le groupe phényle) peut s'expliquer de la façon suivante : la réaction de Michael étant réversible dans les deux cas, les réactions sont sous contrôle thermodynamique ce qui permet d'obtenir le diastéreoisomère le plus stable dans chaque cas.

Dans ce dernier exemple, l'alcool **II.66** présente trois groupes fonctionnels différents : un alcool libre, un alcool protégé par le groupe MOM et un groupe sulfone, ce qui en fait un synthon de choix pour envisager de futures transformations dans le but d'obtenir des structures plus complexes.

Dans le but d'avoir un composé portant trois fonctions alcools, deux d'entre elles protégées de façon différente, pour pouvoir ainsi réaliser plusieurs transformations en jouant avec les différentes conditions de déprotection des fonctions alcools, nous avons repris le composé **II.64** pour le faire réagir avec le formaldéhyde par une réaction de Henry. Après une étape d'acétylation, nous obtenons le composé nitré **II.67**, lequel se réarrange pour donner l'alcool allylique correspondant **II.68** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4) (Schéma 2.32).

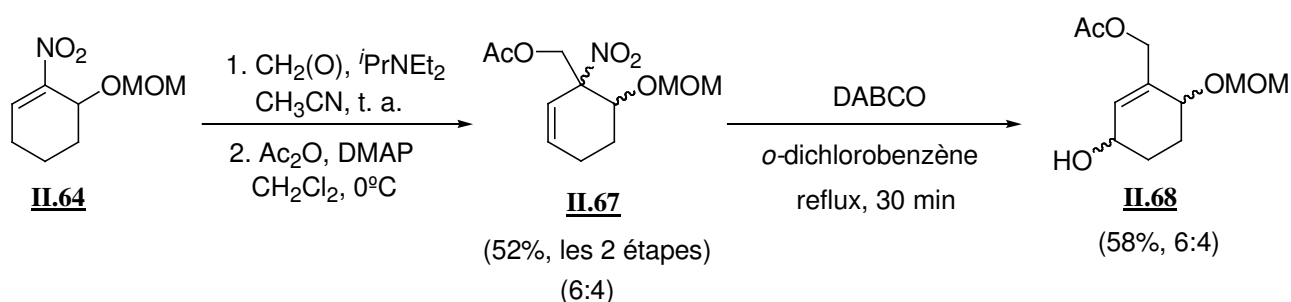


Schéma 2.32 : Synthèse d'un composé avec trois groupes alcools différents.

Ce résultat peut s'expliquer par l'absence de diastéréosélectivité dans l'étape de formation du nitré allylique **II.67**. En effet, nous observons aucune contrainte stérique dans l'addition du formaldéhyde (molécule peu volumineuse) sur le vinyl nitré **II.64**, contrairement à l'exemple précédent, où la présence du groupe phénylsulfonyl, très gros, dirigeait l'addition de la phényle vinyle sulfone en faveur de l'isomère le plus stable **II.65**, avec les groupes nitro et MOM du même côté.

Le résultat le plus spectaculaire, représenté dans le Schéma 2.33, a été observé dans le cas du nitré allylique **II.70** décrit par Rodriguez et *coll.*^{66a}

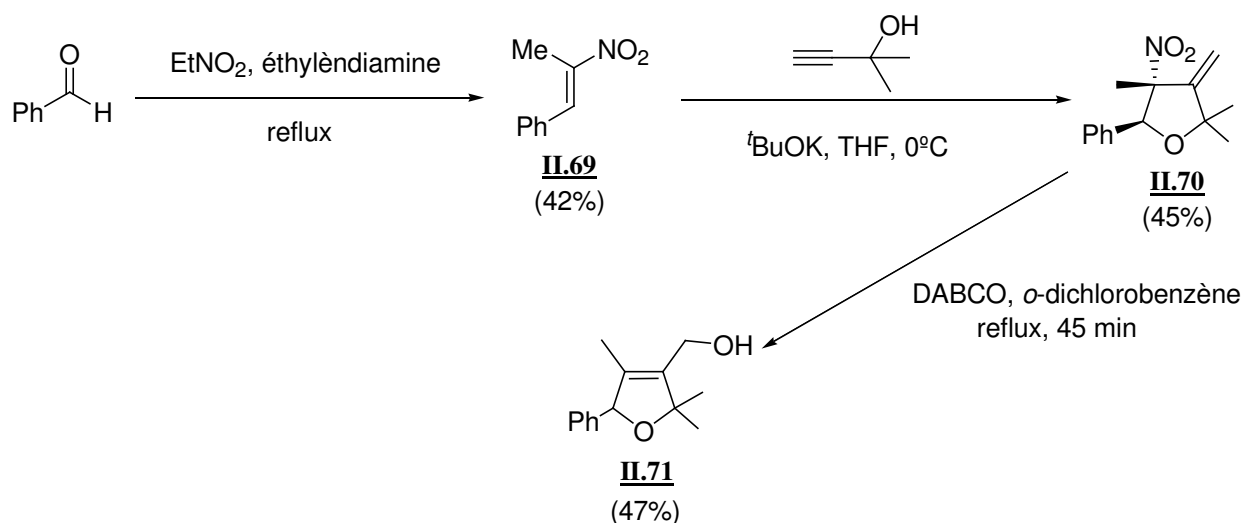


Schéma 2.33 : Exemple de la performance de la méthode.

La synthèse du nitré allylique **II.70** est effectuée en une seule étape à partir du 2-méthyl-3-butyn-2-ol par réaction avec le 1-méthyl-1-nitrostyrène **II.69**. Ce dernier provient de la réaction de Henry entre le benzaldéhyde et le nitroéthane en présence d'éthylènediamine.⁷³

Rodriguez et *coll.*,^{66a} après avoir chauffé le nitré allylique **II.70** dans les conditions décrites dans notre laboratoire pour le réarrangement sigmatropique [2,3], ont obtenu l'alcool allylique **II.71** avec un rendement de 13%. Lorsque nous avons effectué ce même réarrangement en présence de DABCO, le rendement est passé de 13 à 47%, donc presque quatre fois supérieur.

L'effet bénéfique du DABCO dans le réarrangement sigmatropique [2,3] des nitrés allyliques a été aussi observé dans le cas du dérivé nitré secondaire **II.72** (Schéma 2.34).⁷⁴ Après réarrangement en présence de DABCO, nous obtenons l'alcool allylique **II.73** avec un rendement de 68%. En absence de base, le rendement pour le réarrangement était de 42%.

Il faut souligner l'obtention de l'alcool **II.73** sous la forme d'un seul diastéréoisomère, dont la stéréochimie relative n'a pas pu être déterminée.

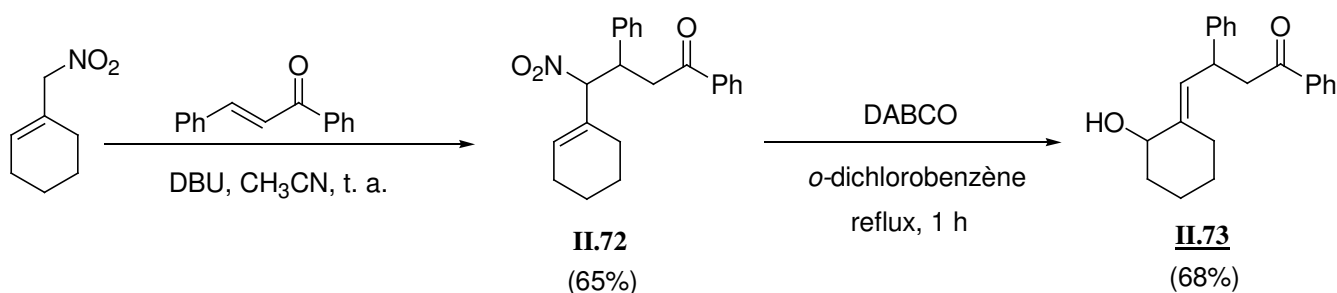


Schéma 2.34 : Exemple du réarrangement d'un dérivé nitré allylique secondaire.

Comme le montre à nouveau cet exemple, on observe, pour le réarrangement thermique des dérivés nitrés allyliques secondaires, une amélioration du rendement en présence de DABCO.

L'utilité synthétique de cette méthode est illustrée dans le Schéma 2.35, où nous avons combiné, d'un côté, la richesse de la chimie du groupe nitro⁷⁵ avec, d'un autre côté, la chimie radicalaire des xanthates (voir Chapitre 1), plus précisément, avec une étape d'addition radicalaire intermoléculaire, en ayant pour objectif la synthèse d'une structure bicyclique plus complexe.

74 Synthétisé par Elmar Schmidt dans le laboratoire à partir du 1-nitrométhylcyclohexène par addition de Michael sur la *trans*-chalcone.

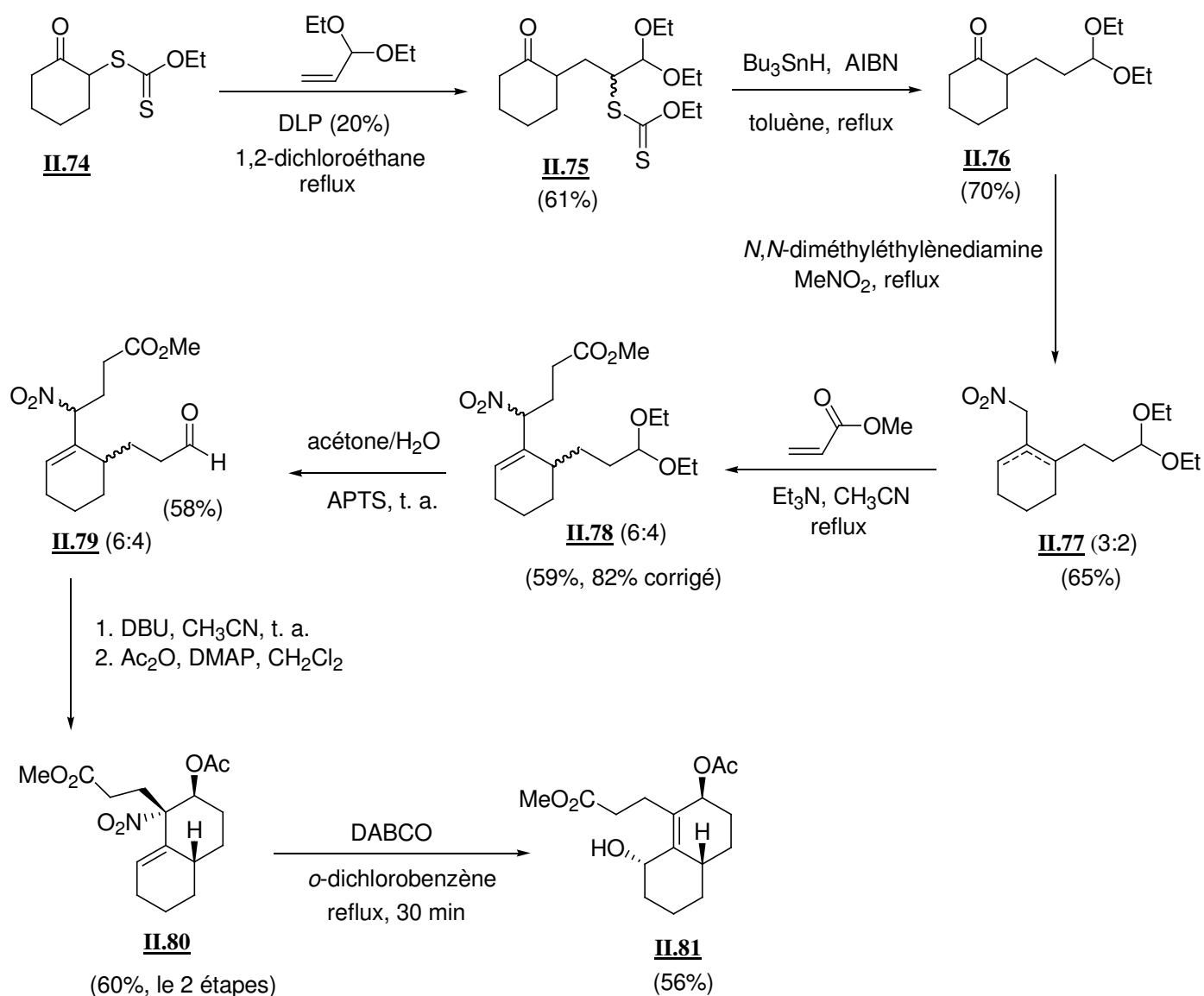


Schéma 2.35 : Application à la synthèse de structures polycycliques.

Le xanthate **II.74**⁷⁶ réagit avec le 3,3-diéthoxypropène en présence de peroxyde de lauroyle (DLP) pour donner l'adduit **II.75** avec un rendement de 61%. La réduction du groupe xanthate de **II.75** par voie radicalaire à l'aide de tributylétain fournit le composé **II.76** (70%). Ce dernier, par condensation de Knoevenagel avec le nitrométhane, est transformé en dérivé nitré **II.77**, avec un rendement de 65%, sous forme d'un mélange d'isomères 3:2 inséparables, avec, comme isomère majoritaire, le produit cinétique ayant la double liaison la moins substituée.

Cependant, tous les deux réagissent par addition de Michael sur l'acrylate de méthyle, pour donner le dérivé **II.78** avec un rendement de 59% (82% corrigé) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères 6:4. Pour cette addition de Michael, nous avons utilisé la triéthylamine comme base, car l'utilisation du DBU à température ambiante, conduit au produit correspondant à une double addition de Michael du composé **II.77** sur l'acrylate de méthyle.

A partir du composé **II.78**, la construction du deuxième cycle peut être très facilement envisagée. Après une étape d'hydrolyse du groupe diéthyl acétal, l'aldéhyde de **II.79** ainsi obtenu est traité par du DBU, pour conduire, après une étape d'acétylation, au composé bicyclique **II.80** d'une façon diastéréosélective et avec un rendement de 60% à partir du composé **II.60**.

Dans notre cas, la réversibilité de la réaction intramoléculaire de Henry permet d'obtenir le diastéréoisomère le plus stable, dont la structure a été confirmée par des analyses de RMN.

Le réarrangement du dérivé nitré allylique **II.80** conduit à la formation de l'alcool allylique **II.81**, avec un rendement de 56% et sous forme d'un seul diastéréoisomère, confirmant ainsi le caractère suprafacial du réarrangement.

75 Pour la chimie du groupe nitro, voir : (a) Ballini, R. ; Bosica, G. ; Fiorini, D. ; Palmieri, A. ; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 933. (b) Ono, N. *The Nitro Group In Organic Synthesis* ; Wiley-VCH : New York, **2001**. (c) Rosini, G. ; Ballini, R. *Synthesis* **1988**, 833. (d) Seebach, D. ; Colvin, E. W. ; Lehr, F. ; Weller, T. *Chimia* **1979**, 33, 1.

76 Le xanthate **II.74** est obtenu par réaction entre le 2-chlorocyclohexanone et le sel de xanthate KSC(S)OEt dans l'acétone, à 0°C ; voir : Brown, M. D. ; Gillon, D. W. ; Meakins, G. D. ; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1623.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous venons de présenter une méthodologie simple et flexible pour la synthèse d'alcools allyliques complexes.

Pour préparer les précurseurs nitrés, nous avons utilisé la capacité de la chimie des dérivés nitrés pour créer des liaisons C-C dans de conditions douces, à travers les réactions de Henry et de Knoevenagel et d'addition de Michael.

Les alcools allyliques que nous avons synthétisés sont les précurseurs directs de systèmes énonés, et leurs acétates ou leurs carbonates peuvent servir comme substrats dans de nombreuses transformations catalysées par des métaux de transition. L'existence de différents groupes fonctionnels dans la structure de ces alcools allyliques, laisse aussi prévoir de nombreuses applications en synthèse.

Chapitre 3

**Nouvelle méthodologie de synthèse
d'allènes et de structures polycycliques à
partir de radicaux propargyliques**

I. Les radicaux propargyliques

1- Introduction

Les radicaux propargyliques n'ont pas été très utilisés dans le domaine de la chimie organique malgré l'énorme potentiel que les réactions radicalaires représentent.⁷⁷ Ce fait est dû, d'une part, à la nature du radical propargylique, qui reste encore assez ambiguë, et, d'autre part, au nombre limité de méthodes adéquates pour accéder à ces espèces.

Dans la première partie de ce chapitre, nous allons étudier ces facteurs plus en détail.

2- Nature des radicaux propargyliques

2a- Le radical propargylique comme hybride de résonance : étude physico-chimique

L'espèce radicalaire $C_3H_3\cdot$ a été détectée pour la première fois en 1955 par Farmer et Lossing⁷⁸ dans le cadre d'une étude de la détermination des potentiels d'ionisation de certaines espèces radicalaires. Le radical $C_3H_3\cdot$ a été observé par spectroscopie de masse lors de la pyrolyse d'iodures propargyliques à 1000°C, ainsi que la formation du dimère 1,5-hexadiyne.

77 (a) Curran, D. P. dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 4, 715. (b) Giese, B. dans *Radicals Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon Press: Oxford, **1986**. (c) Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press: London, **1991**.

Deux ans plus tard, cette même espèce radicalaire $C_3H_3^\cdot$ a pu être aussi détectée par spectroscopie de masse pendant la décomposition d'allènes avec une lampe au mercure.⁷⁹

Comme conséquence des résultats qui ont pu être observés dans les travaux précédents,^{79b} le radical $C_3H_3^\cdot$ a été considéré comme un hybride de résonance de la structure propargylique **III.01** et de la structure allénique **III.02** (Schéma 3.1), fait qui a été confirmé par les nombreuses études qui ont été réalisées *a posteriori*.

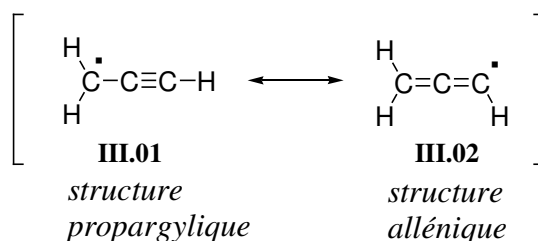


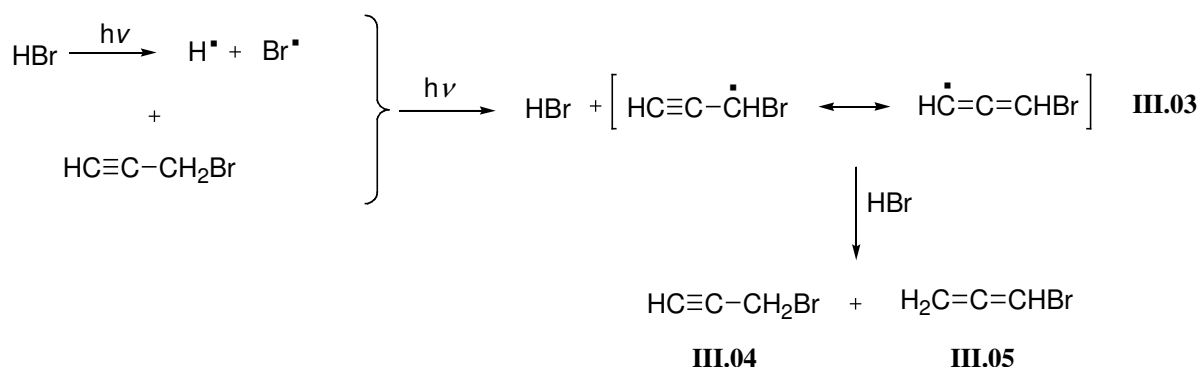
Schéma 3.1 : Nature de l'espèce radicalaire $C_3H_3^\cdot$.

Un exemple de cette nature hybride du radical $C_3H_3^\cdot$ est illustré dans le Schéma 2.3. La réaction photochimique du bromure de propargyle avec le bromure d'hydrogène génère, *via* une abstraction d'hydrogène, le radical propargylique **III.03**, lequel par action avec le bromure d'hydrogène, conduit à la formation d'un mélange des produits acétylénique **III.04** et allénique **III.05**.⁸⁰

78 Farmer, J. B.; Lossing, F. P. *Can. J. Chem.* **1955**, 33, 861.

79 (a) Collin, J.; Lossing, F. P. *Can. J. Chem.* **1957**, 35, 778. (b) Collin, J.; Lossing, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5848.

80 Meunier, H. G. ; Abell P. I *Tetrahedron Lett.* **1967**, 37, 3633.

Schéma 3.2 : Exemple de la nature hybride du radical $\text{C}_3\text{H}_3^\bullet$.

De nombreuses études, basées sur la spectroscopie RPE des radicaux propargyliques, ont montré l'existence d'une densité de spin plus importante sur l'atome de carbone propargylique que sur le carbone allénique.⁸¹ De ce fait, la structure **III.01** serait plus stable que la structure **III.02** (voir Schéma 3.1), ce qui est en accord avec les résultats chimiques que nous allons exposer.

2b- Réactivité des radicaux propargyliques liée à sa nature hybride

Plusieurs auteurs ont démontré que le couplage du radical méthyle avec le radical propargylique $\text{C}_3\text{H}_3^\bullet$ conduisait à la formation d'un mélange de 1-butyne et de 1,2-butadiène, le 1-butyne étant le produit majoritaire. Dans certains cas, ils ont isolé exclusivement le 1-butyne.^{79a, 82}

81 (a) Adam, W.; Ortega- Schulte, C. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1007 et références cités. (b) Fantazier, R. M. ; Poustman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5490 et références citées. (c) Volman, D. H. ; Wolstenholme, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3041.

82 Srinivasan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5063.

Il a donc été postulé que le radical $C_3H_3^\bullet$ possède une structure plus proche de **III.01** que de **III.02** (voir Schéma 3.1) et que le couplage radicalaire s'effectue sur le carbone propargylique, site où il y a la densité de spin maximale.

Parallèlement, des réactions d'halogénéation de radicaux propargyliques par différents réactifs de transfert d'atome, comme le *tert*-butylhypochlorite (tBuOCl) ou le chlore, ont montré que, dans tous les cas, ces transformations, étaient sous contrôle cinétique et donnaient majoritairement le dérivé propargylique par rapport au dérivé allénique (Schéma 3.3).⁸³

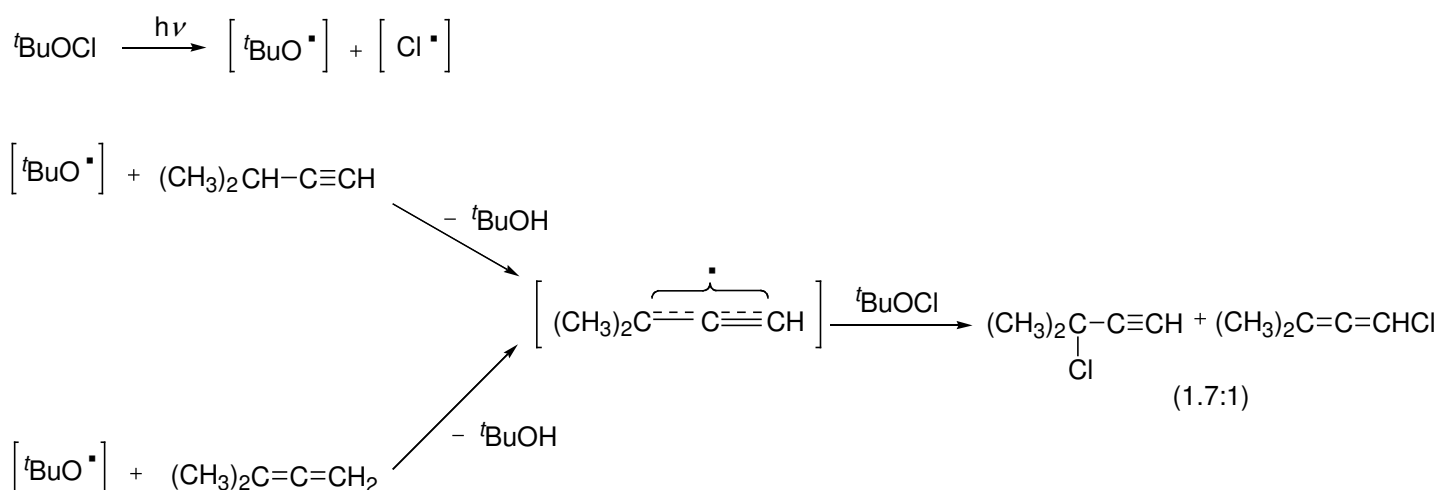


Schéma 3.3 : Réaction du *tert*-butylhypochlorite avec le radical $C_3H_3^\bullet$.

Différentes expériences basées sur la réduction de chlorures,^{81b} ou bromures,⁸⁴ de propargyle à l'aide de l'hydruure de tributylétain ont montré la formation d'un mélange du dérivé allénique et du dérivé acétylénique correspondants, ce dernier étant le produit majoritaire de la réaction (Schéma 3.4).

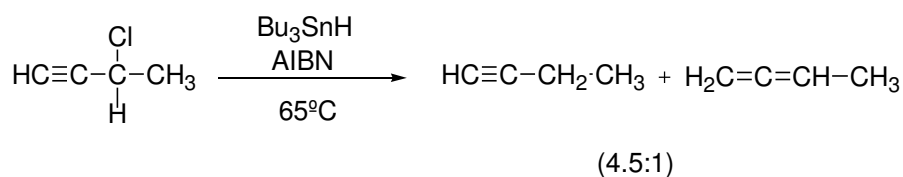


Schéma 3.4 : Réaction d'un chlorure de propargyle avec Bu₃SnH.

3- Conclusion

Nous pouvons donc conclure que les deux structures résultant de la nature hybride du radical C₃H₃·, la structure propargylique ainsi que la structure allénique, peuvent subir différentes transformations.

De notre côté, nous allons étudier cette différence de réactivité du radical propargylique dans le cas notamment de cyclisations intramoléculaires (Schéma 3.5). Deux approches possibles sont donc envisagées :

- approche **A** : c'est la structure propargylique du radical qui est mise en jeu. Nous avons donc introduit un groupe alcyne dans la molécule. Cette chimie a été déjà développée dans la littérature, comme nous allons le montrer dans cette deuxième partie (3.II).
- approche **B** : la cyclisation a lieu par la structure allénique du radical, en introduisant ainsi un groupe allène sur la structure du produit final. Au cours de nos travaux, nous nous sommes penchés sur cette dernière approche, beaucoup moins développée, qui sera exposée dans le paragraphe 3.III.

83 (a) Poustma, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 34, 2925. (b) Poustma, M. L.; Kartch, J. L. *Tetrahedron* **1966**, 22, 2176

84 Menapace, L. W. ; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3047.

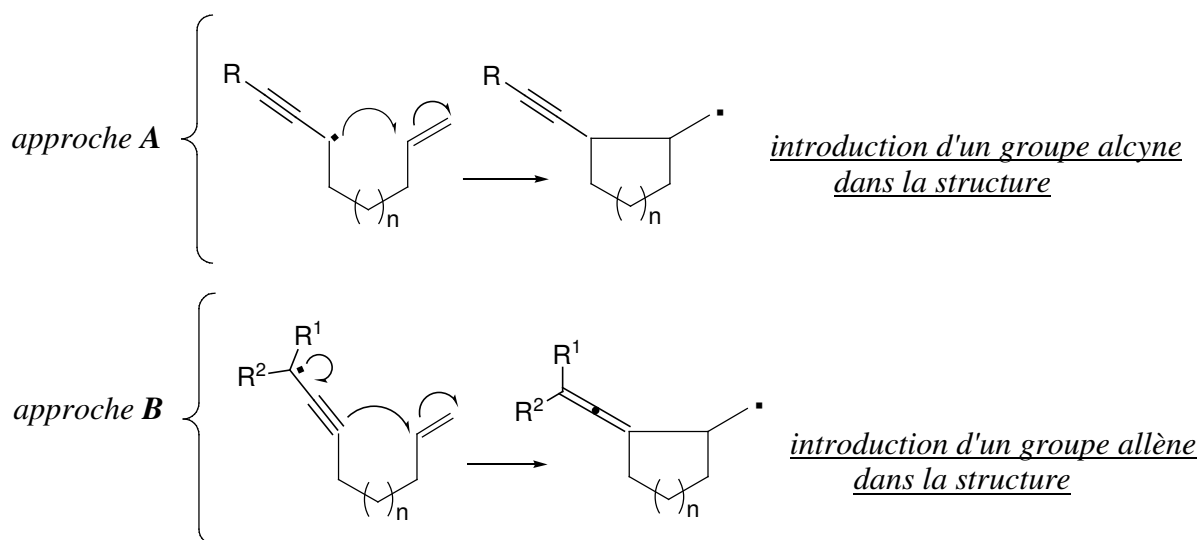


Schéma 3.5 : Deux possibles réactivités différentes du radical propargylique.

II. Applications de la chimie des radicaux propargyliques : introduction du groupe alcyne

1- La chimie des radicaux propargyliques dans la littérature

L'utilisation des radicaux propargyliques en synthèse organique reste assez limitée. Il existe très peu d'exemples dans la littérature où le radical propargylique est utilisé comme intermédiaire réactionnel.⁸⁵ Par la suite, nous allons développer certains de ces exemples.

85 (a) Bogen, S. ; Fensterbank L. ; Malacria, M. *J. Org. Chem* **1999**, 64, 819. (b) Salazar, K. L. ; Khan, M. A. ; Nicholas, K. *M. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9053. (c) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1209. (d) Melikyan, G. G. ; Mkrtchyan, V. M. ; Badanyan, S. O. ; Vostrowsky, O. ; Bestmann, H. J. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2037.

Les radicaux propargyliques peuvent être générés par une réaction radicalaire de transfert d'hydrogène.

Ainsi, les travaux réalisés par Malacria et *coll.*^{85a} pour la synthèse de bicyclo[3.3.1]heptanes, montrent la formation d'un radical propargylique **III.07** par un transfert d'hydrogène [1,6] du radical vinylique **III.06**. Le radical propargylique ainsi obtenu cyclise alors pour conduire au radical cyclohexyle correspondant **III.08**, lequel, après des transformations successives, fournit le bicyclo[3.1.1]heptane **III.09** (Schéma 3.6).

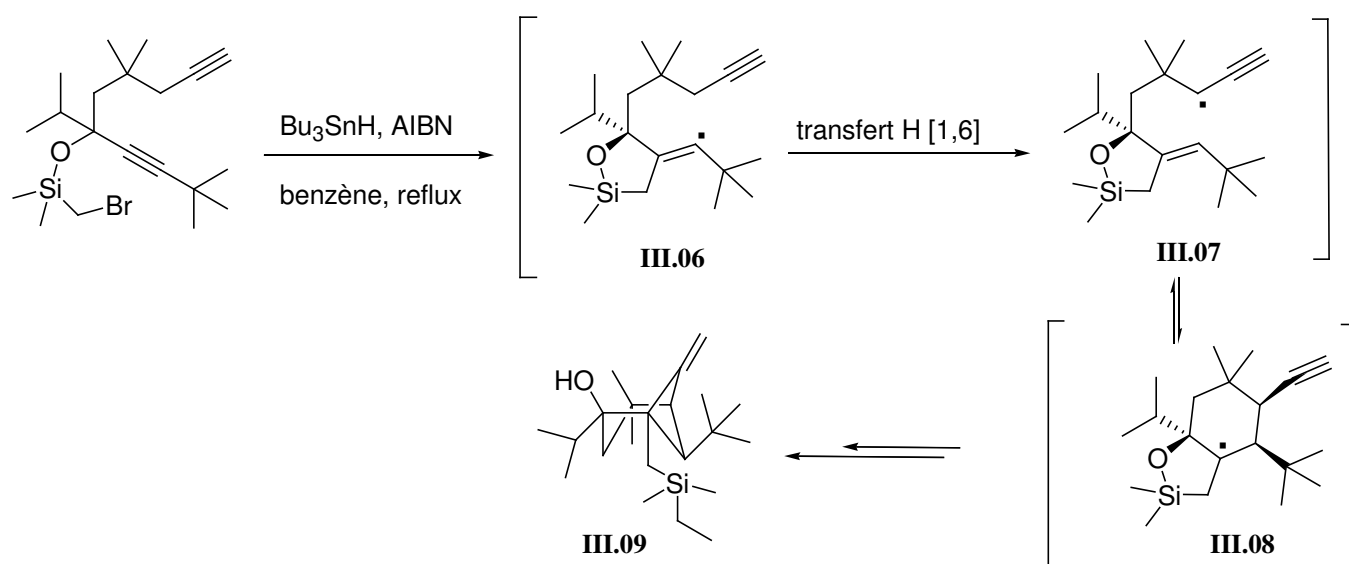


Schéma 3.6 : Formation du radical propargylique **III.07** par transfert d'hydrogène.

Il est également possible d'accéder aux radicaux propargyliques par un système d'oxydo-réduction.

Bestmann et *coll.*^{85d} ont ainsi rapporté la formation de radicaux propargyliques par réaction de systèmes ène-yne **III.09** avec l'acide et/ou l'anhydride acétique en présence de triacétate de manganèse. L'oxydation de l'acide et/ou de l'anhydride acétique par le triacétate de manganèse conduit au radical **III.10**, lequel s'additionne sur la double liaison de l'ène-yne **III.09** pour donner un radical propargylique **III.11** (Schéma 3.7). Le radical **III.11** est à nouveau oxydé par le

manganèse (III) pour donner le cation **III.12**, lequel subit alors soit une réaction de cyclisation intramoléculaire pour conduire à la lactone correspondante **III.13**, soit une réaction avec l'acide acétique pour donner le composé **III.14**.

La proportion des produits va dépendre du rapport AcOH/Ac₂O, mais aussi de la longueur de la chaîne carbonée R.

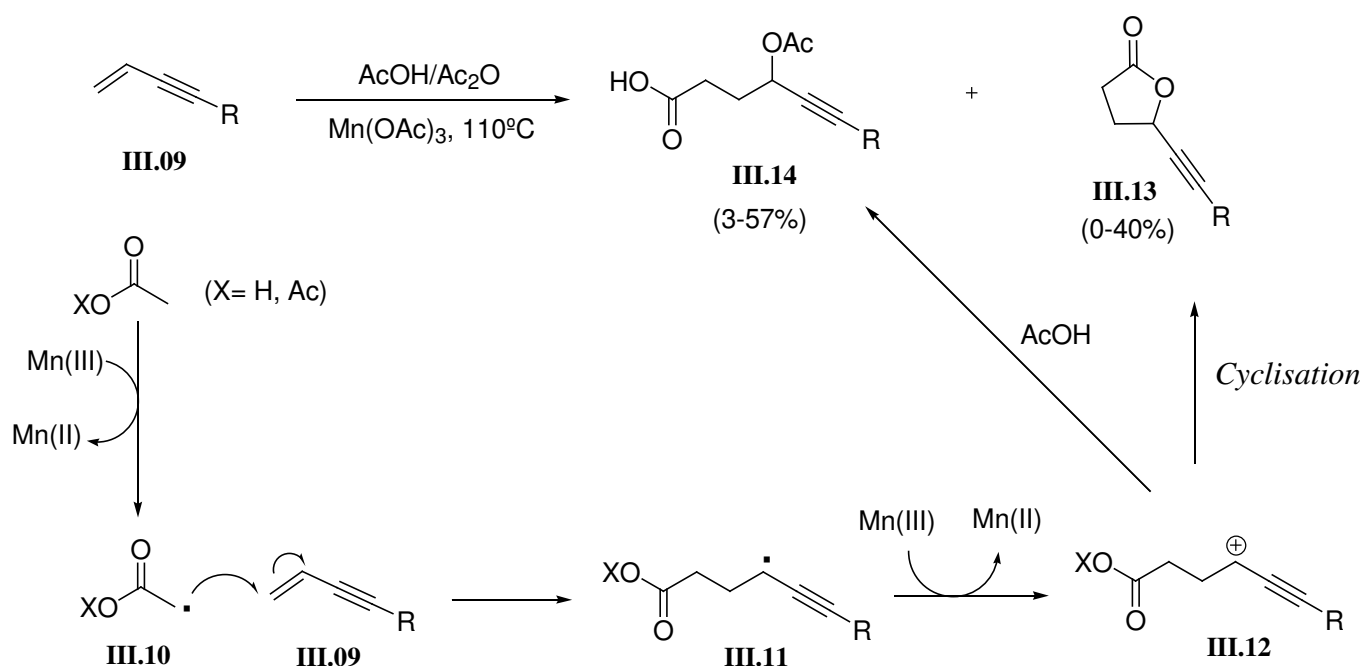


Schéma 3.7 : Formation du radical propargylique par un système d'oxydo-réduction.

Un exemple de la chimie des radicaux propargyliques liés aux complexes de métaux de transition est présenté par Nicholas et *coll.*^{85b} au cours de leurs travaux sur les effets régio- et stéréosélectifs dans la réaction de cyclisation de radicaux propargyliques liés à un complexe de cobalt (Schéma 3.8).

Le radical propargylique **III.16**, obtenu par rupture homolytique de la liaison C-Br du composé **III.15**, peut cycliser par deux voies différentes selon la nature du groupe R en générant ainsi deux adduits radicalaires **III.17** et **III.19**. Quand R = Ph ou CO₂R, la cyclisation fournit

l'adduit **III.17**, car le radical formé en C-6 est stabilisé par délocalisation avec le groupe R. Quand R=H, la cyclisation fournit l'adduit radicalaire **III.19** pour former ainsi un radical secondaire (et non un radical primaire comme pour l'adduit **III.17**). Dans le cas où R=Me, la cyclisation donne un mélange des deux produits, car dans les deux cas, le radical formé est secondaire. L'étape de cyclisation peut être réversible pour R = H, Me.

Ces adduits **III.17** et **III.19** conduisent alors à deux composés cycliques **III.18** et **III.19** respectivement, par un mécanisme radicalaire de transfert d'atome.

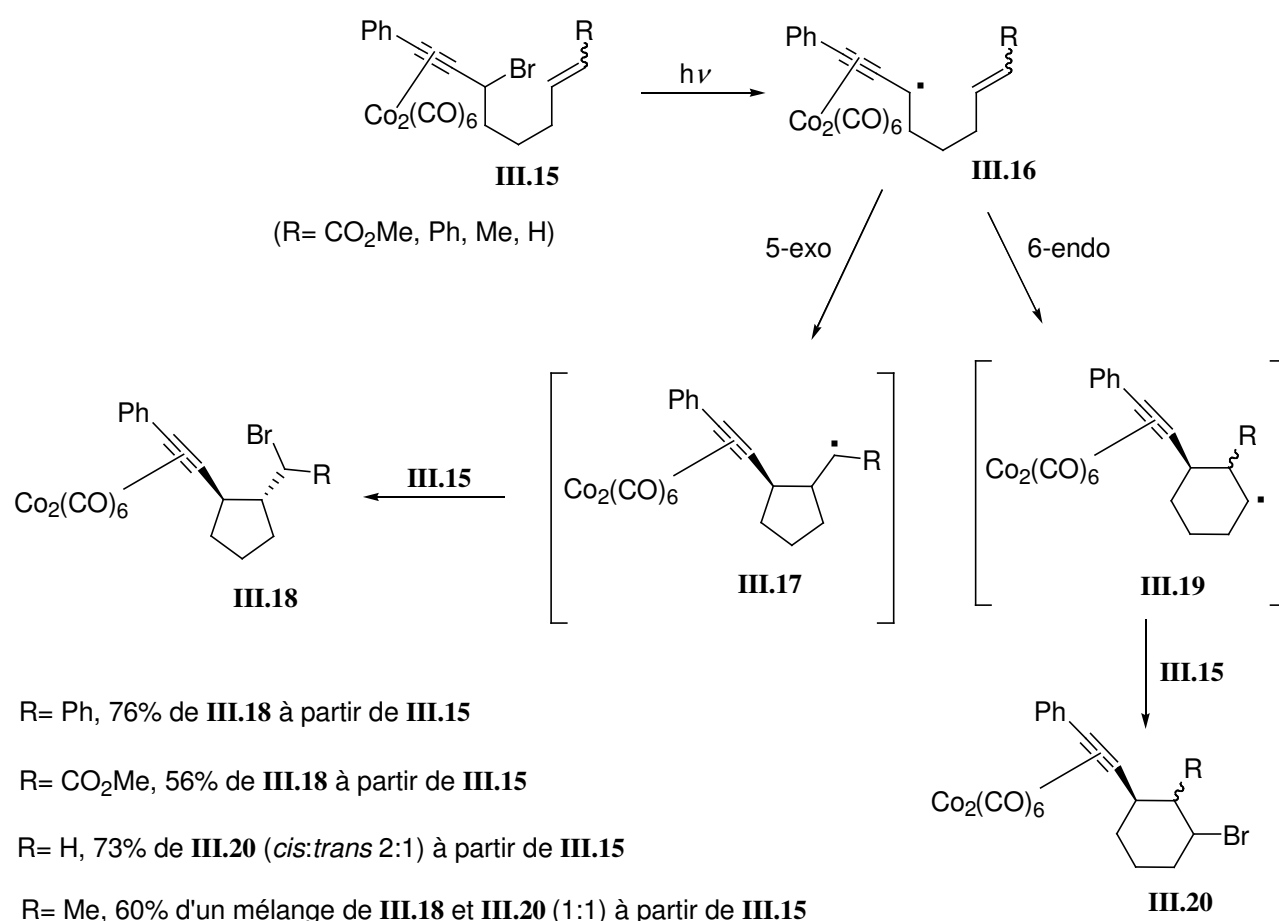


Schéma 3.8 : Chimie des radicaux propargyliques liés aux complexes de métaux de transition.

2- Les radicaux propargyliques et la chimie radicalaire des xanthates : premiers résultats

Il y a quelques années, dans notre laboratoire, la chimie radicalaire des xanthates a été appliquée à la formation des radicaux propargyliques.⁸⁶

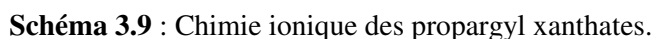
Au cours de ces travaux, il a été possible de générer des radicaux propargyliques à partir de *S*-propargyl xanthates, avec différents groupes R sur la position terminale de la fonction acétylénique.

En utilisant ce type de xanthates, les premiers exemples d'additions intermoléculaires de radicaux propargyliques sur des oléfines pauvres en électrons ont été réalisés de façon très efficace. Les additions intramoléculaires se sont révélées également très performantes.

Plus particulièrement, cette étude a montré que la chimie des *S*-propargyl xanthates, permettant d'introduire une fonction propargyle dans la molécule, était généralisable dans le cas où la position terminale du groupe acétylénique était substituée par un groupement $R \neq H$.

Il a été observé que dans le cas où $R=H$, le *S*-propargyl xanthate **III.21** n'est pas sujet à un mécanisme radicalaire, mais subit un réarrangement sigmatropique [3,3] conduisant à l'isomère *S*-allénique **III.22**, lequel est en équilibre avec un nouveau type de bétaine **III.23**. Cela peut s'expliquer par l'approche ionique suivant (Schéma 3.9) :

86 (a) Denieul, M.-P. *Thèse de Doctorat*, **1998**, Université de Paris-Sud, Orsay. (b) Denieul, M.-P. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. *Z. Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495.



2a- Synthèse des S-propargyl xanthates ⁸⁶

Des exemples de préparation de radicaux propargyliques sont représentés sur le Schéma 3.10-a et Schéma 3.10-b.

Le groupement partant peut être un halogène, (Schéma 3.10-a) :

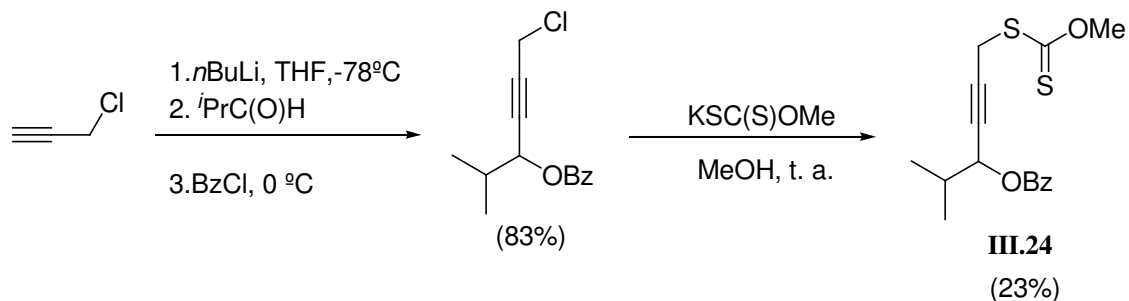


Schéma 3.10-a : Préparation du xanthate *S*-propargylique **III.24** à partir du chlorure de propargyle.

ou bien un groupe mésylate (Schéma 3.10-b) :

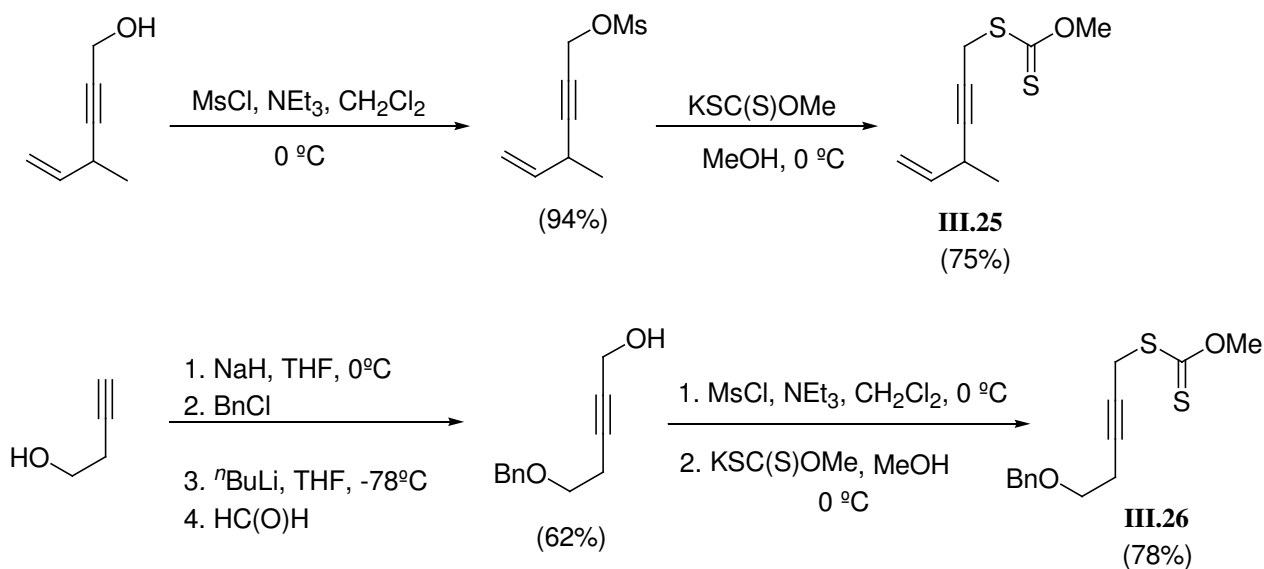


Schéma 3.10-b : Préparation des xanthates *S*-propargyliques **III.25** et **III.26**.

2b- Additions radicalaires inter- et intramoléculaires ⁸⁶

Plusieurs exemples d'additions radicalaires inter- et intramoléculaires ont été réalisés à partir de ces xanthates *S*-propargyliques.

Additions intermoléculaires : Les premiers exemples d'additions radicalaires intermoléculaires des radicaux propargyliques sur des oléfines pauvres en électrons ont été réalisés par Marie Pierre Denieul dans le laboratoire.

Pour cela, deux oléfines différentes ont été utilisées : la *N*-benzylmaléimide et la phényle vinyle sulfone, ayant toutes les deux comme caractéristique commune d'être des oléfines pauvres en électrons.

Etant donné que le radical propargylique présente un caractère nucléophile, il réagit bien avec ce type d'oléfines.

Le xanthate **III.27**, obtenu par réaction entre le 3-bromo-1-(triméthylsilyl)-1-propyne et le sel de *O*-néopentylxanthate de sodium dans l'acétone, s'additionne sur la *N*-benzylmaléimide **III.28** en présence de peroxyde de lauroyle (DLP) comme initiateur radicalaire, pour donner le composé **III.29**, isolé sous la forme de l'isomère *trans*, avec un rendement de 85% (Schéma 3.11).

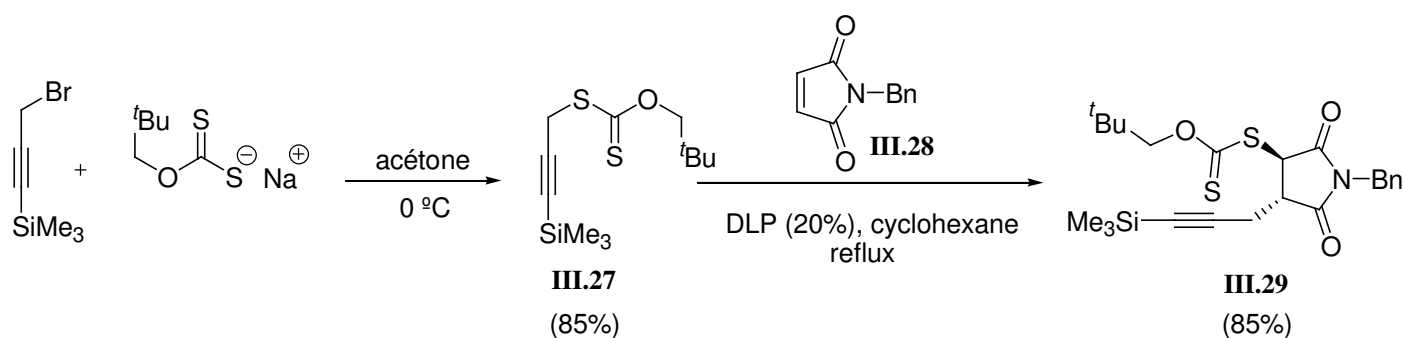


Schéma 3.11 : Réaction du xanthate *S*-propargylique **III.27** avec la *N*-benzylmaléimide **III.28**.

D'autre part, la réaction du xanthate **III.30** avec la phényle vinyle sulfone en présence de DLP et au reflux du cyclohexane, conduit à la formation du composé **III.31** avec un rendement de 56% (Schéma 3.12).

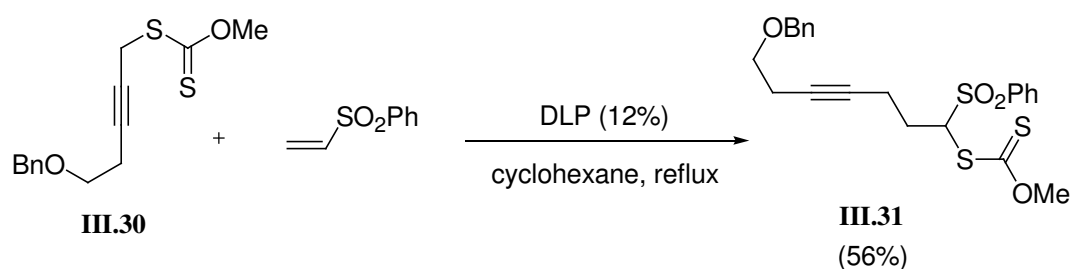
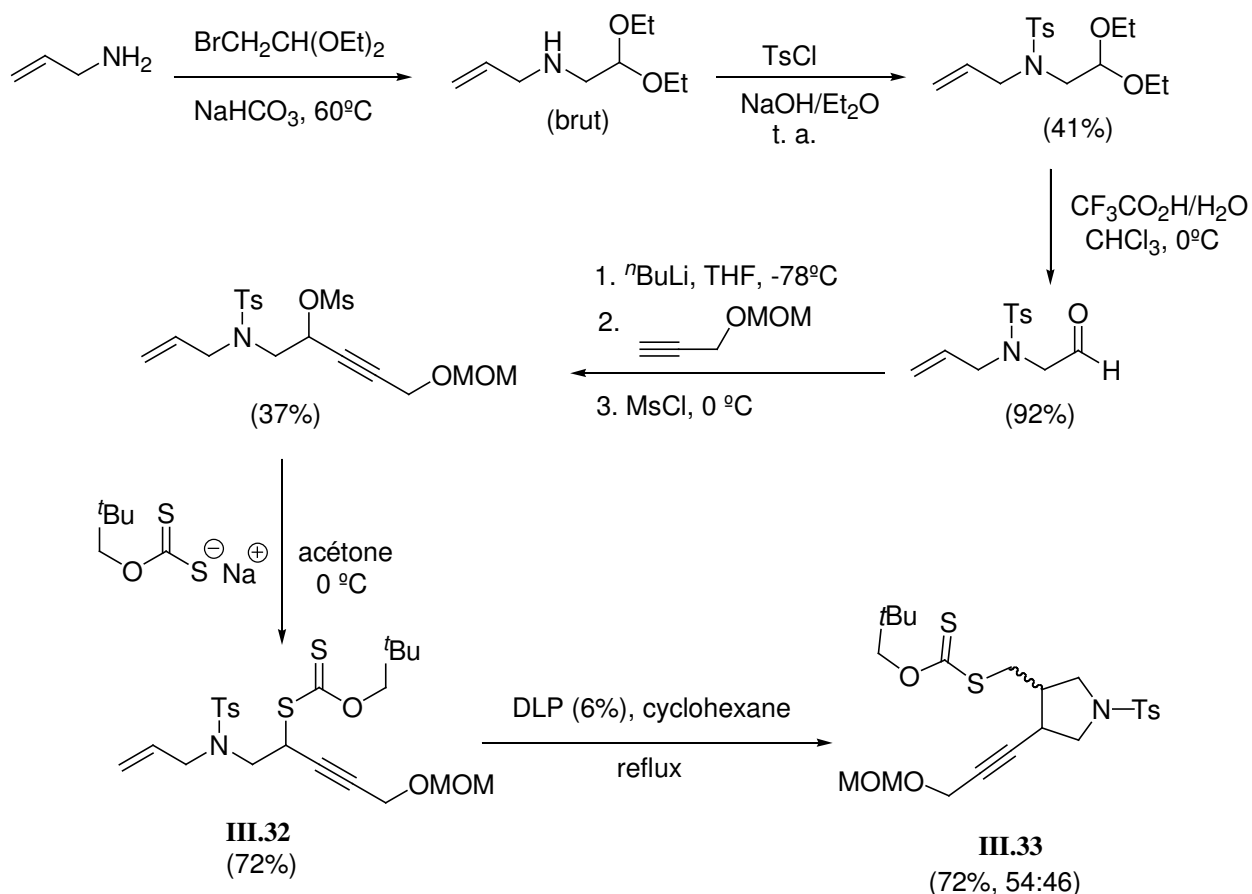


Schéma 3.12 : Addition du xanthate *S*-propargylique **III.30** sur la phényle vinyle sulfone.

Additions intramoléculaires : Selon cette approche, il a été développée une nouvelle méthodologie de synthèse de pyrrolidines 3,4-disubstituées à partir de xanthates *S*-propargyliques possédant une double liaison correctement localisée.⁸⁶

Pour cela, le xanthate **III.32** a été préparé selon la séquence réactionnelle illustrée dans le Schéma 3.13. Le xanthate **III.32** a alors été chauffé à reflux dans le cyclohexane, en présence de DLP, pour donner la pyrrolidine 3,4-disubstituée **III.33** correspondante avec un rendement de 72%, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (54:46).

Schéma 3.13 : Synthèse de la pyrrolidine **III.33** 3,4-disubstituée.

III. Nouvelle réactivité des radicaux alléniques engendrés par la chimie radicalaire des xanthates

De notre côté, nous avons voulu mettre en évidence une autre réactivité possible des radicaux propargyliques, où c'est la structure allénique qui est mise en jeu, permettant ainsi, après cyclisation radicalaire, d'introduire un groupe allène dans la molécule (Schéma 3.5, approche **B**).

Par cette voie, nous espérons pouvoir préparer de nombreuses structures alléniques, et , par la suite, créer un chemin réactionnel pour la synthèse de structures polycycliques plus complexes, en variant les substituants portés par les allènes formés.

Pour cela, nous avons utilisé la chimie radicalaire des xanthates pour générer les différents radicaux propargyliques.

1- Travaux précédents : Blechert et *coll.*

A notre connaissance, les seuls exemples décrits jusqu'à maintenant, concernant la réactivité des radicaux alléniques, ont été réalisés, il y a quelques années, par Blechert et *coll.*⁸⁷

Ces travaux montrent que la cyclisation peut s'opérer *via* le radical **III.34** pour conduire ainsi à une nouvelle structure cyclique à 5 chaînons **III.35**, qui possède alors un groupe allène dans son squelette (Schéma 3.14).

87 Wartenberg, F.-H. ; Junga, H. ; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5251.

88 Composé **III.20** obtenu à partir de 2-méthylcyclopentane-1,3-dione.

89 Watenberg, F.-H. ; Hellendahl, B. ; Blechert, S. *Synlett*, **1993**, 539.

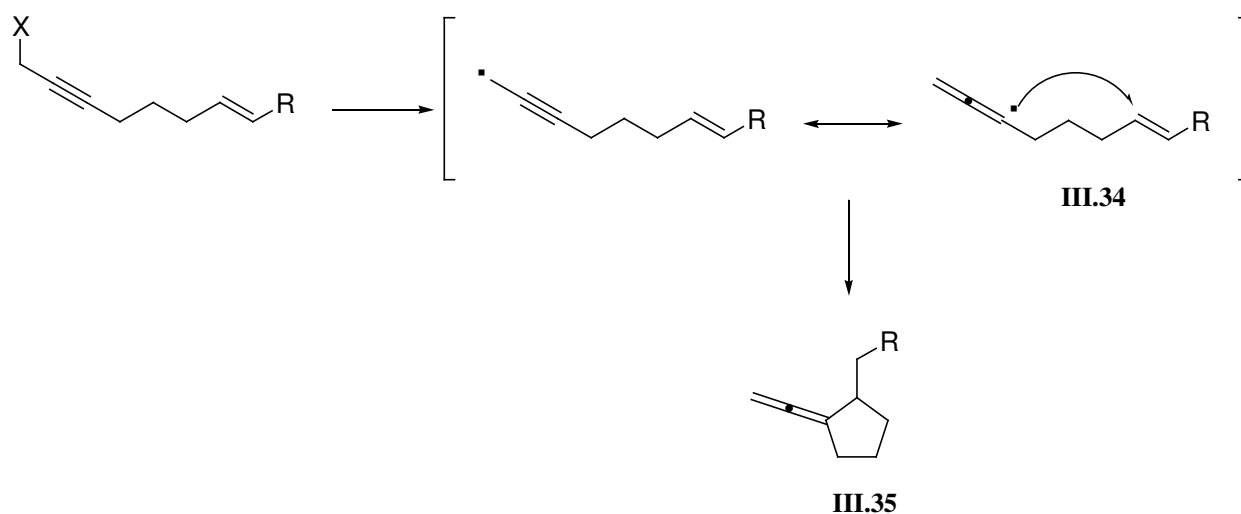
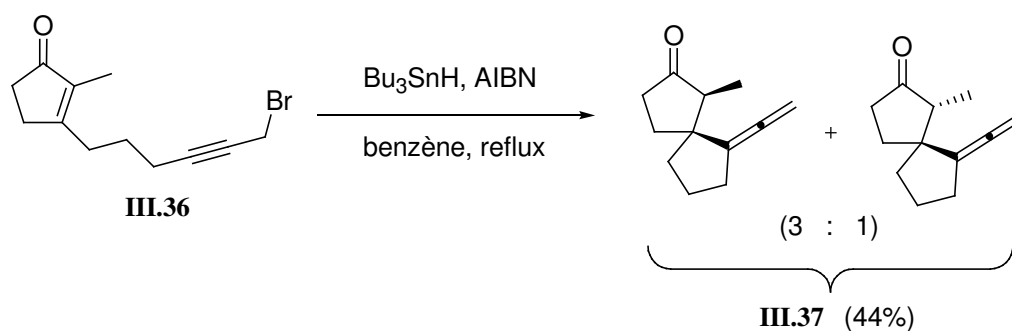


Schéma 3.14 : Principe de cyclisation du radical propargylique.

Dans un premier temps, pour cette étude, le radical propargylique a été engendré à partir du bromure **III.36**⁸⁸ par action de l'hydruire de tributylétain, en présence d'AIBN et au reflux du benzène. Ce radical, après cyclisation, conduit au composé bicyclique **III.37**, obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (3:1) (Schéma 3.15).

Schéma 3.15 : Formation du composé bicyclique **III.21**.

Vu le succès de ces premiers résultats, les auteurs ont décidé d'appliquer cette nouvelle méthodologie à la synthèse d'hydroazulènes (Schéma 3.16). Pour cela, ils sont partis du composé **III.39**,⁸⁹ présent sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères (7:3).

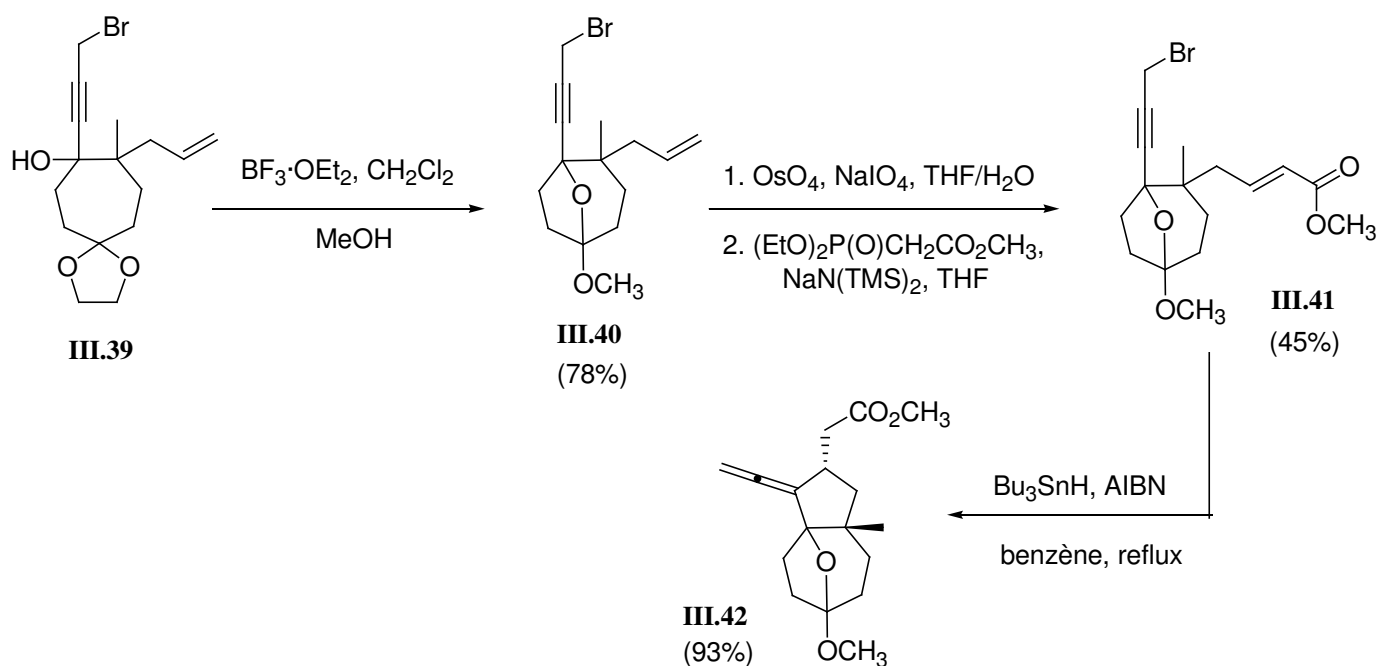


Schéma 3.16 : Application à la synthèse du système bicyclique **III.42**.

Afin de réduire la flexibilité conformationnelle du noyau à sept chaînons du composé **III.39** et pouvoir, de cette façon, augmenter la discrimination entre les deux diastéréoisomères lors de la cyclisation radicalaire, celui-ci a été modifié pour générer **III.40**. Ce dernier est alors transformé en deux étapes en dérivé bromé **III.41**, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (4:3), avec un rendement global de 45%. Le composé **III.41**, par action de l'hydruure de tributylétain et de l'AIBN et au reflux de benzène, conduit de façon diastéréosélective au composé bicyclique **III.42** avec un rendement de 93%.

Comme nous avons pu le constater, une limitation importante de cette méthode est le fait de devoir utiliser des oléfines internes activées pour avoir de bons rendements dans l'étape d'addition radicalaire. Dans le cas contraire, la capture du radical propargylique reste assez inefficace.

Il pourrait aussi exister une possibilité pour le radical stannylé de s'additionner sur le groupe alcyne présent dans la molécule.⁹⁰

L'utilisation de la nouvelle méthodologie, que nous avons développée à l'aide de la chimie radicalaire de xanthates, va permettre de pallier ces limitations.

2- Obtention d'allènes différemment substitués.⁹¹

Au cours de nos travaux, nous avons développé une nouvelle stratégie pour générer et capturer les radicaux propargyliques en utilisant, pour cela, la chimie radicalaire des xanthates.

Cette stratégie est basée sur la formation, inter- et intramoléculaire, des radicaux propargyliques, à l'aide de la chimie radicalaire des xanthates, et leur cyclisation ultérieure à partir de la structure allénique du radical, pour conduire ainsi à des composés bicycliques présentant une fonction allène différemment substituée.

90 Delalogue, F. ; Prunet, J. ; Pancrazi, A. ; Lallemand, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 237.

91 Alameda-Angulo, C. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 913.

Dans le cas de la formation des radicaux propargyliques de façon intermoléculaire, le radical $R^2\cdot$, issu du xanthate **III.43**, s'additionne de façon intermoléculaire sur la double liaison du système enyne **III.44**, pour donner ainsi le radical propargylique, lequel, par une cyclisation intramoléculaire sur une oléfine située convenablement dans la molécule, conduit à la formation du composé bicyclique **III.45** (Schéma 3.17).

Formation intermoléculaire du radical propargylique

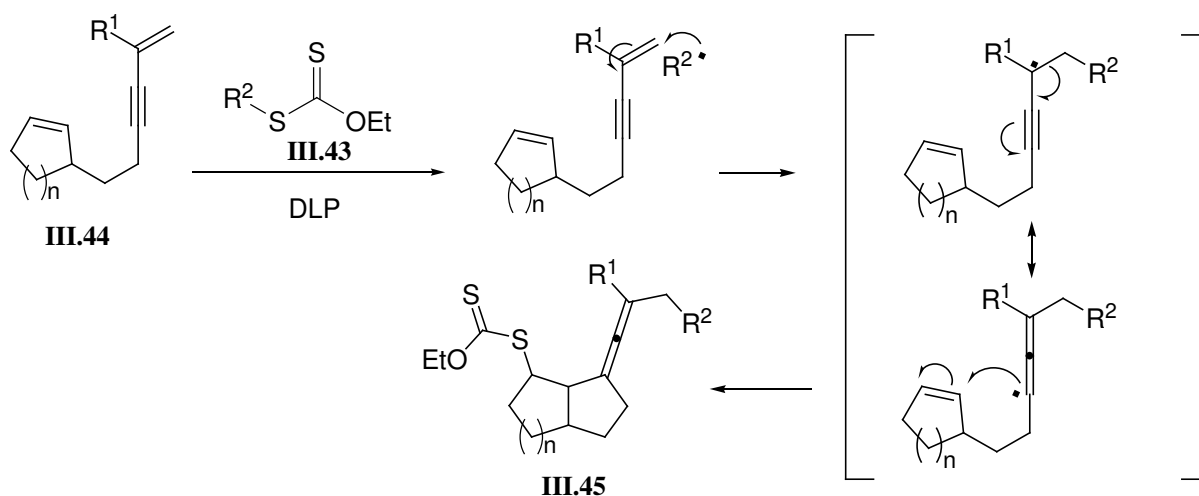


Schéma 3.17 : Formation intermoléculaire de radicaux propargyliques.

Pour l'obtention intramoléculaire des radicaux propargyliques, nous sommes partis du xanthate *S*-propargylique **III.46**, qui dans les conditions radicalaires, nous a permis de former le radical propargylique correspondant. Ce dernier peut alors cycliser, par une addition intramoléculaire sur une oléfine convenablement placée dans la structure, pour donner ainsi le composé cyclique **III.47** (Schéma 3.18).

Formation intramoléculaire du radical propargylique

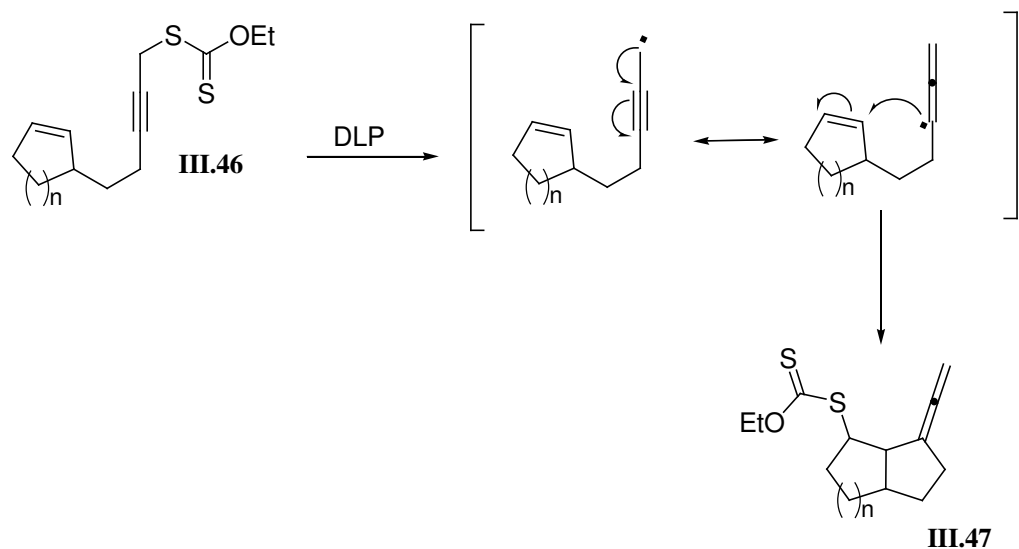


Schéma 3.18 : Formation intramoléculaire de radicaux propargyliques.

Nous allons donc développer ces deux voies de formation de radicaux propargyliques, en vue d'obtenir des composés alléniques différemment substitués.

2a- Formation du radical propargylique par addition intermoléculaire

Cette approche intermoléculaire permet d'introduire une grande variété de fonctionnalités en utilisant différents types de xanthates de départ.

Dans ce cas, nous avons utilisé comme modèles d'étude les systèmes enynes **III.54**, **III.55** et **III.58**, lesquels proviennent de l'(\pm)-isophorol et de l'acide cyclopent-2-enyl-acétique, respectivement (Schéma 3.19).

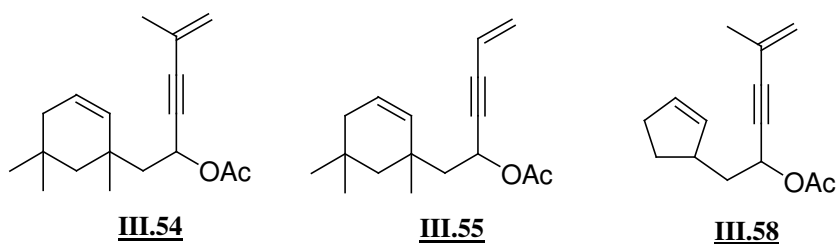


Schéma 3.19 : Modèles de systèmes enynes.

♦ Synthèse des systèmes enynes **III.54** et **III.55** :

L'(\pm)-isophorol, par action du butyle vinyle éther et en présence d'acétate de mercure, conduit à la formation de l'allyle vinyle éther correspondant **III.48**, qui, par chauffage à 215°C dans un tube scellé, donne l'aldéhyde **III.49** avec un rendement global de 62%, selon un réarrangement de Claisen (Schéma 3.20).⁹²

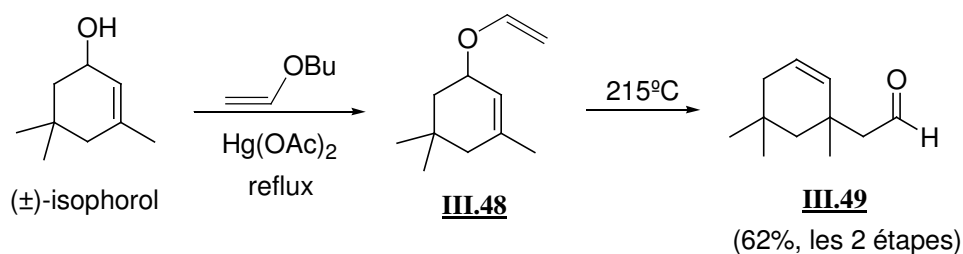


Schéma 3.20 : Synthèse de l'aldéhyde **III.49**.

Cet aldéhyde (**III.49**) réagit avec les systèmes enynes **III.50**⁹³ et **III.51**⁹⁴ en présence de *n*BuLi pour générer les alcools correspondants **III.52** et **III.53**, lesquels, après une étape d'acétylation, conduisent aux composés **III.54** et **III.55** respectivement, avec de bons rendements (Schéma 3.21).

Le composé **III.54** et le composé **III.55** sont obtenus sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1.4:1), dans les deux cas.

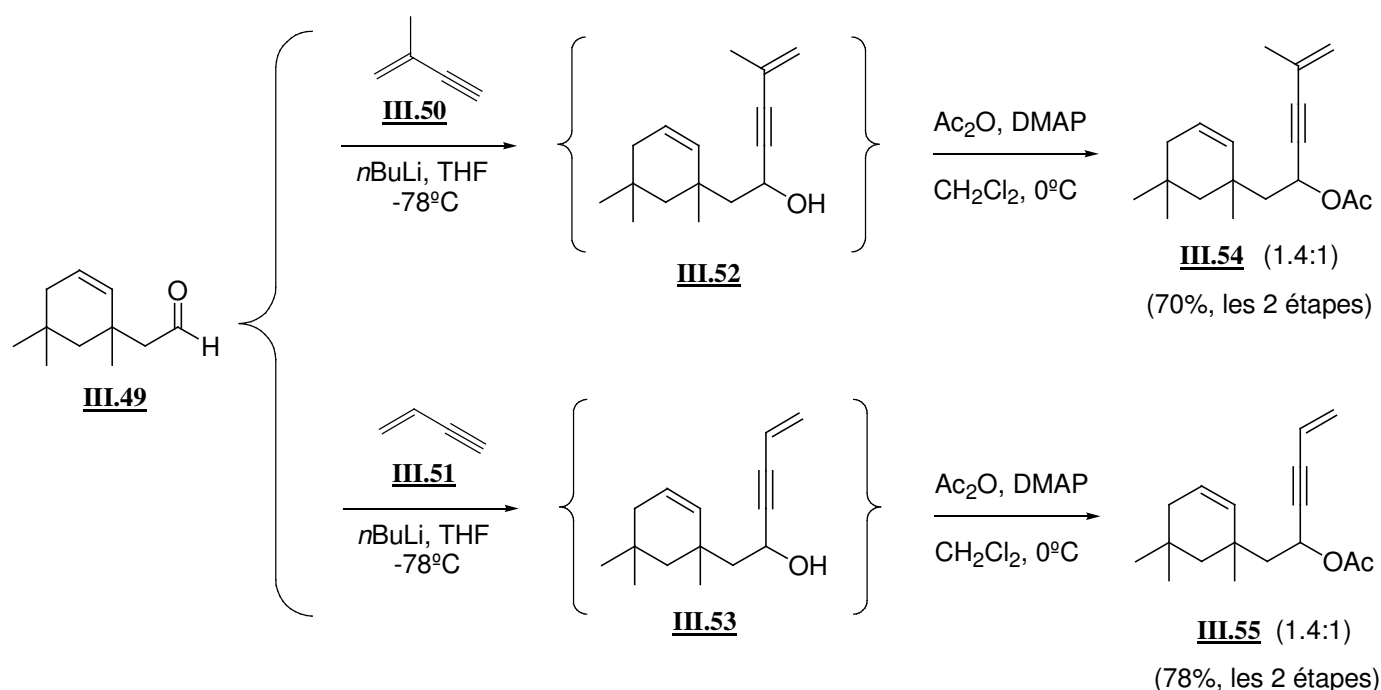


Schéma 3.21 : Synthèse des systèmes enynes **III.54** et **III.55**.

D'autre part, le système enyne **III.50**⁹³ a été préparé par déshydratation du 3-méthyl-1-butyne-3-ol par réaction avec un mélange d'acide sulfurique et d'anhydride acétique (Schéma 3.22).

92 Boivin, J. ; Fouquet, E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 85.

93 Thompson, A. F. ; Milas, N. A. ; Rovno, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 752.

94 Baldwin, J. E. ; Reddy, V. P. *J. Org. Chem.* **1989**, 5, 5264.

Le système enyne **III.51**⁹⁴ a été obtenu à partir du 1,4-dichloro-2-butène par réaction avec l'hydroxyde de potassium et le chlorure de triméthylbenzylammonium dans un mélange eau/diméthylsulfoxyde (DMSO) (Schéma 3.22).

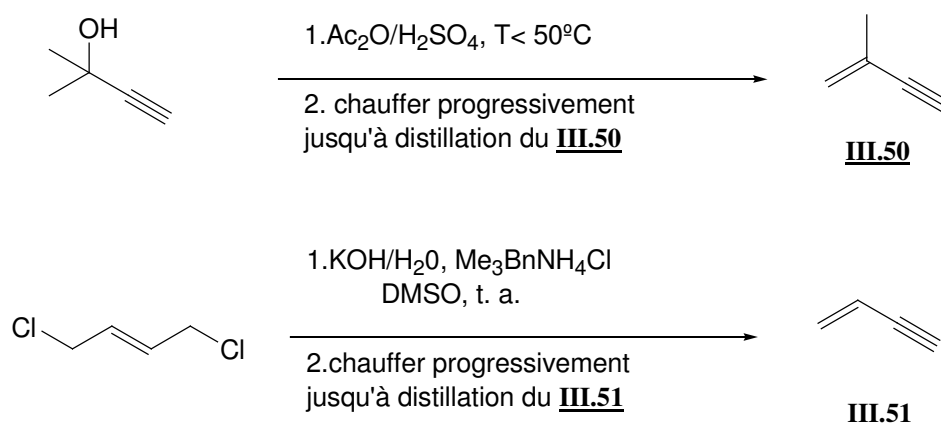
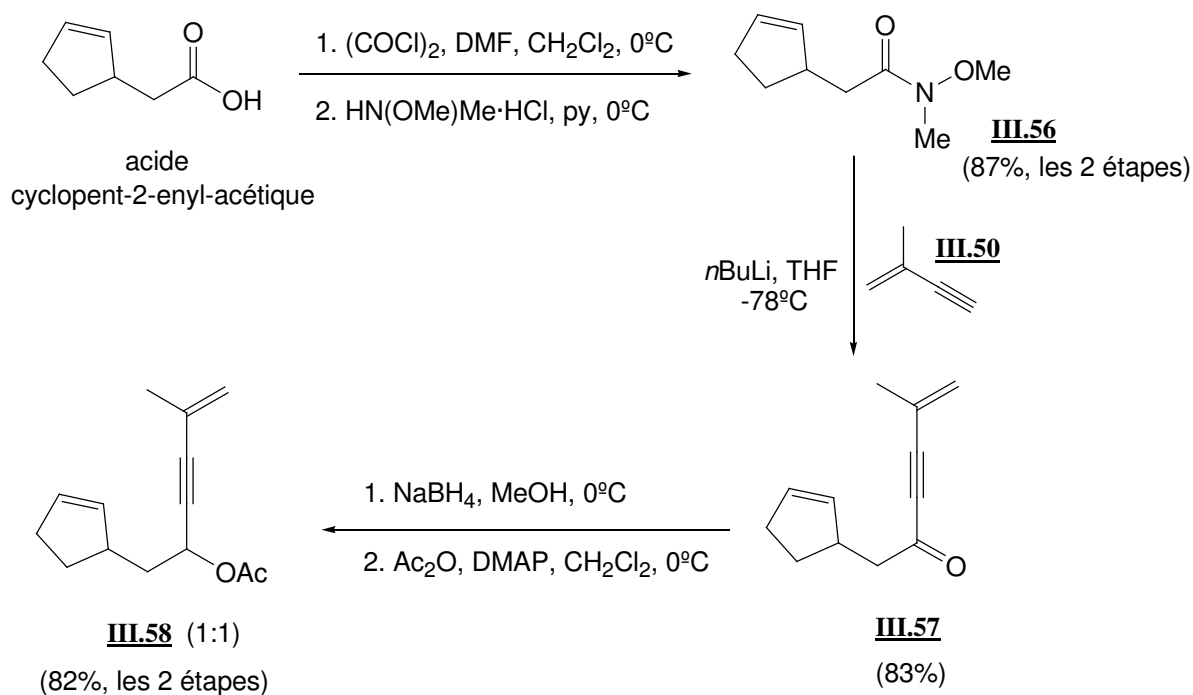


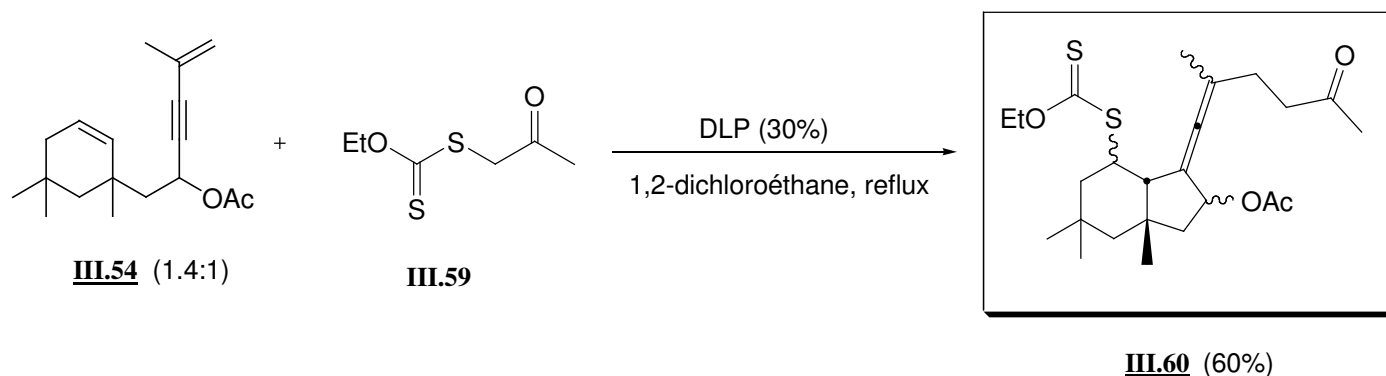
Schéma 3.22 : Obtention des systèmes enynes **III.50** et **III.51**.

Ces deux composés **III.53** et **III.54**, étant très volatils, n'ont pas été isolés, et ils ont été utilisés tout de suite après leur obtention, dans l'étape suivante.

L'acide cyclopent-2-enyl-acétique, par action du chlorure d'oxalyle puis de la *N,O*-diméthylhydroxylamine ($\text{HN}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$), conduit à la formation de l'amide de Weinreb⁹⁵ correspondant **III.56**, laquelle, en présence de *n*BuLi et du système enyne **III.50**, génère la cétone **III.57**. Cette cétone est réduite à l'aide du borohydrure de sodium en alcool, qui est ensuite acétylé, pour donner ainsi le composé **III.58** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) (Schéma 3.23).

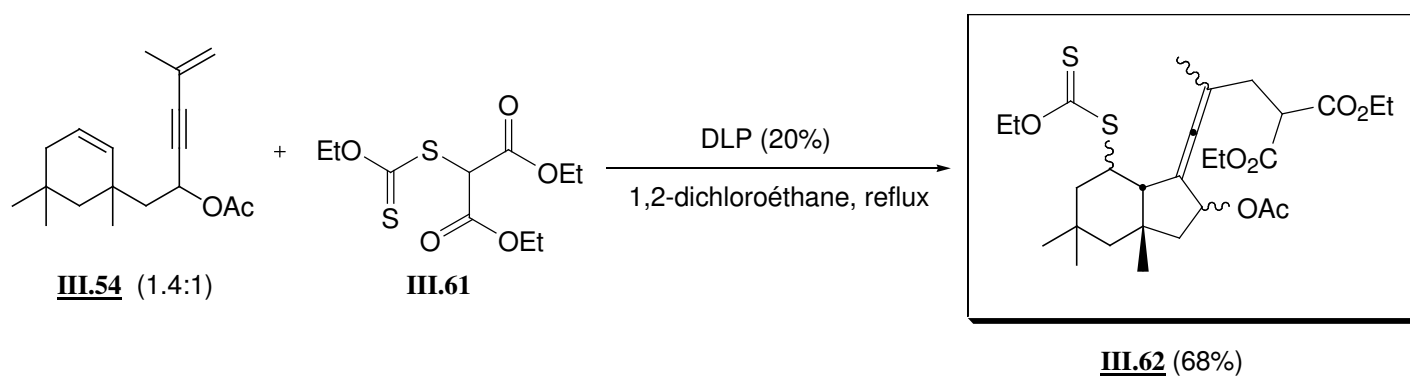
Schéma 3.23 : Synthèse du système enyne **III.58**.

Le système enyne **III.54** réagit avec le xanthate **III.59**⁹⁶ en présence de DLP et au reflux du 1,2-dichloroéthane pour donner, par une étape d'addition-cyclisation selon le mécanisme représenté sur le Schéma 3.17, le composé bicyclique **III.60** avec un rendement de 60%, sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères (Schéma 3.24).

Schéma 3.24 : Synthèse du dérivé allénique **III.60**.

De façon similaire, le système enyne **III.54** conduit à la formation du composé bicyclique **III.62**, par réaction avec le xanthate **III.61**,⁹⁶ en présence de DLP et au reflux de 1,2-dichloroéthane.

Le composé **III.62** est obtenu sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères, avec un rendement de 68% (Schéma 3.25).

Schéma 3.25 : Synthèse du dérivé allénique **III.62**.

De même, le système enyne **III.58**, conduit, dans les conditions radicalaires, par réaction avec les xanthates **III.59** et **III.61**, aux composés bicycliques **III.63** et **III.64** avec des rendements inférieurs au cas précédent, et sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères (Schéma 3.26).

Dans ces deux composés bicycliques **III.63** et **III.64**, la fonction allène est aussi tétrasubstituée.

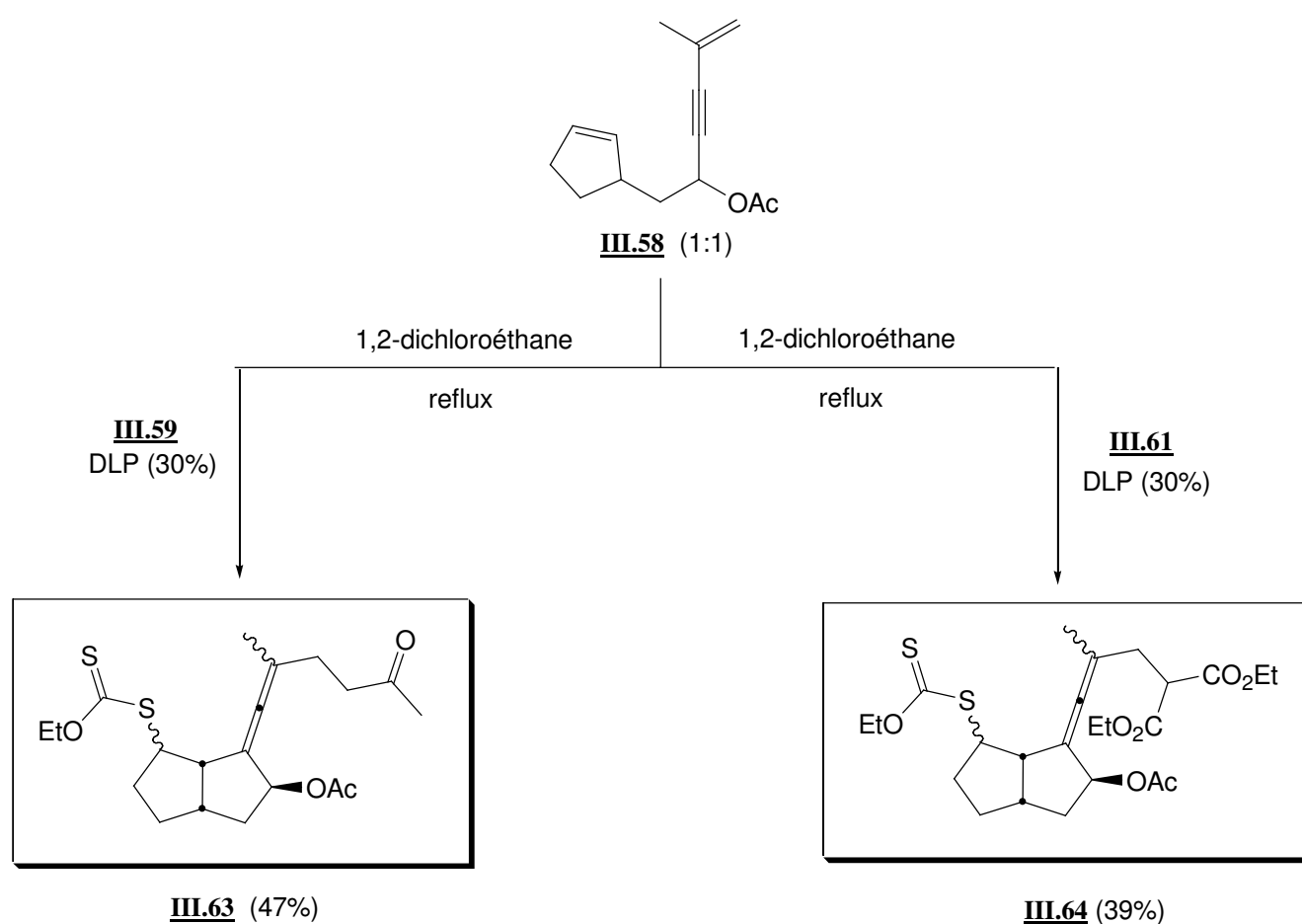


Schéma 3.26 : Synthèse des dérivés alléniques **III.63** et **III.64**.

Nous avons voulu tester cette réactivité dans le cas du système enyne **III.55**, pour pouvoir ainsi générer des composés bicycliques possédant une fonction allène trisubstituée.

Pour cela, nous avons fait réagir le système enyne **III.55** avec les xanthates **III.59** et **III.61** en présence de DLP et au reflux du 1,2-dichloroéthane. Nous obtenons les composés bicycliques attendus avec la fonction allène trisubstituée, **III.65** et **III.66**, sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères (Schéma 3.27).

Les rendements obtenus dans cette étape radicalaire sont inférieurs à ceux des cas précédents, car la fonction allène trisubstituée, peu encombrée, peut aussi subir, dans ces conditions, des réactions d'addition radicalaires.

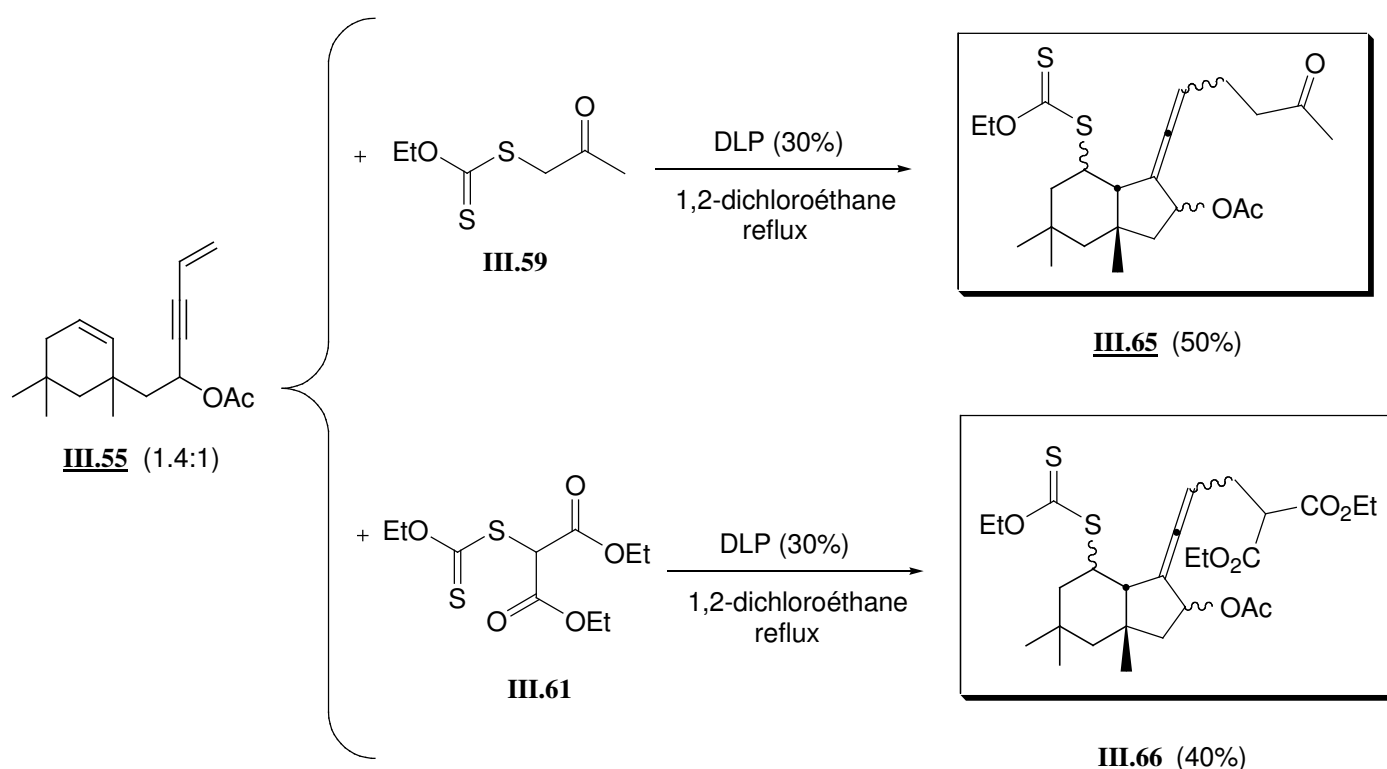


Schéma 3.27 : Synthèse des dérivés alléniques **III.65** et **III.66**.

2b- Formation directe du radical propargylique

Dans cette deuxième approche pour la formation du radical propargylique de façon intramoléculaire, nous avons décidé d'utiliser le xanthate **III.68**, préparé à partir de l'aldéhyde **III.49**, issu de l'(\pm)-isophorol.

Cet aldéhyde (**III.49**), en présence du chlorure de propargyle et du $n\text{BuLi}$, et après une étape d'acétylation, fournit le dérivé chloré correspondant **III.67**, lequel est directement mis en réaction avec le sel de xanthate dans l'acétone pour donner ainsi le composé **III.68**, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:0.7) et avec un rendement global de 62% sur les trois étapes (Schéma 3.28).

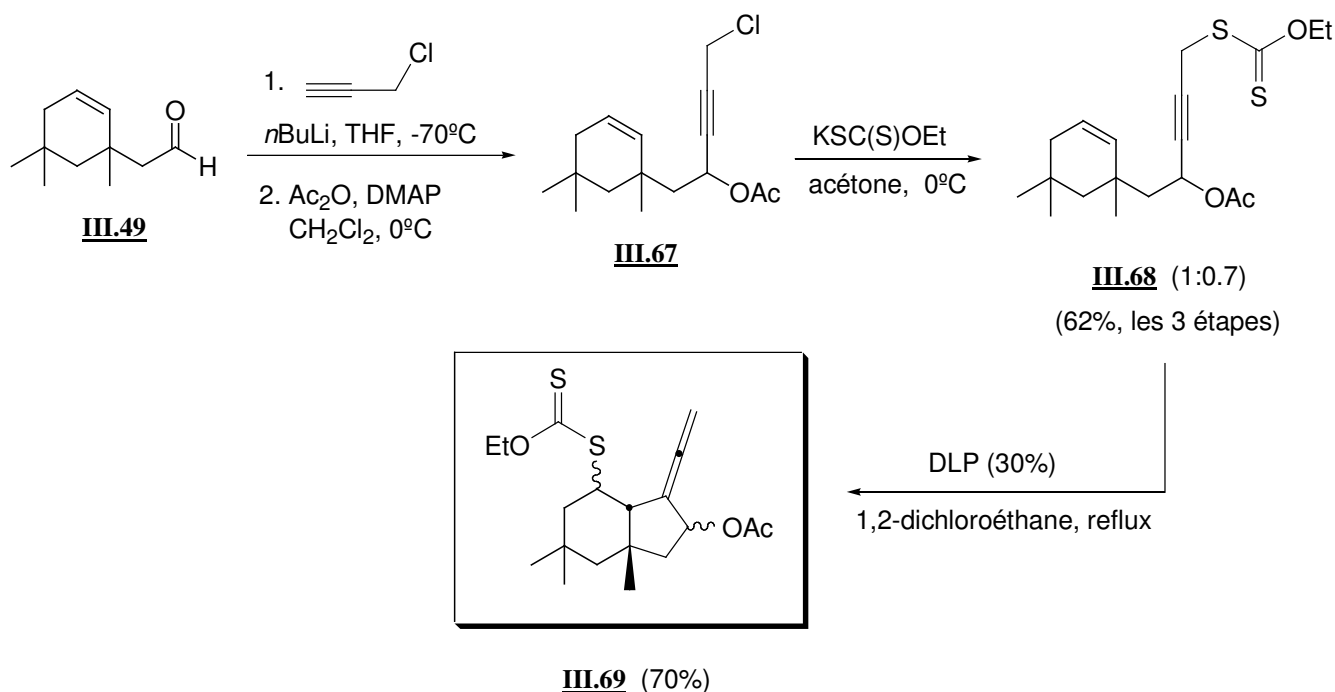


Schéma 3.28 : Synthèse du dérivé allénique **III.69**.

Le composé **III.68**, en présence de DLP et au reflux du 1,2-dichloroéthane, fournit le composé bicyclique **III.69**, par une étape de cyclisation intramoléculaire du radical propargylique, selon le mécanisme décrit sur le Schéma 3.18.

Ce composé **III.69**, qui présente une fonction allène terminale, est obtenu avec un rendement de 70%, et sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères.

Un exemple de l'application de cette stratégie en partant d'un système acyclique est représenté sur le Schéma 3.29.

Le 2,2-diméthylpent-4-enal, en présence de l'alcool propargylique protégé **III.70** et du *n*BuLi, et après une étape d'acétylation, conduit à la formation du composé **III.71**, lequel est directement mis en réaction avec du brome et de la triphénylphosphine,⁹⁷ pour donner ainsi le dérivé bromé correspondant **III.72**, qui, en présence du sel de xanthate dans l'acétone, fournit le composé **III.73**, avec un rendement global de 52% sur les 4 étapes.

Le composé **III.73**, en présence de DLP et au reflux du 1,2-dichloroéthane, conduit au composé cyclique **III.74**, qui présente une fonction allène terminale, avec un rendement de 63%, et sous forme d'un mélange inséparable de deux diastéréoisomères.

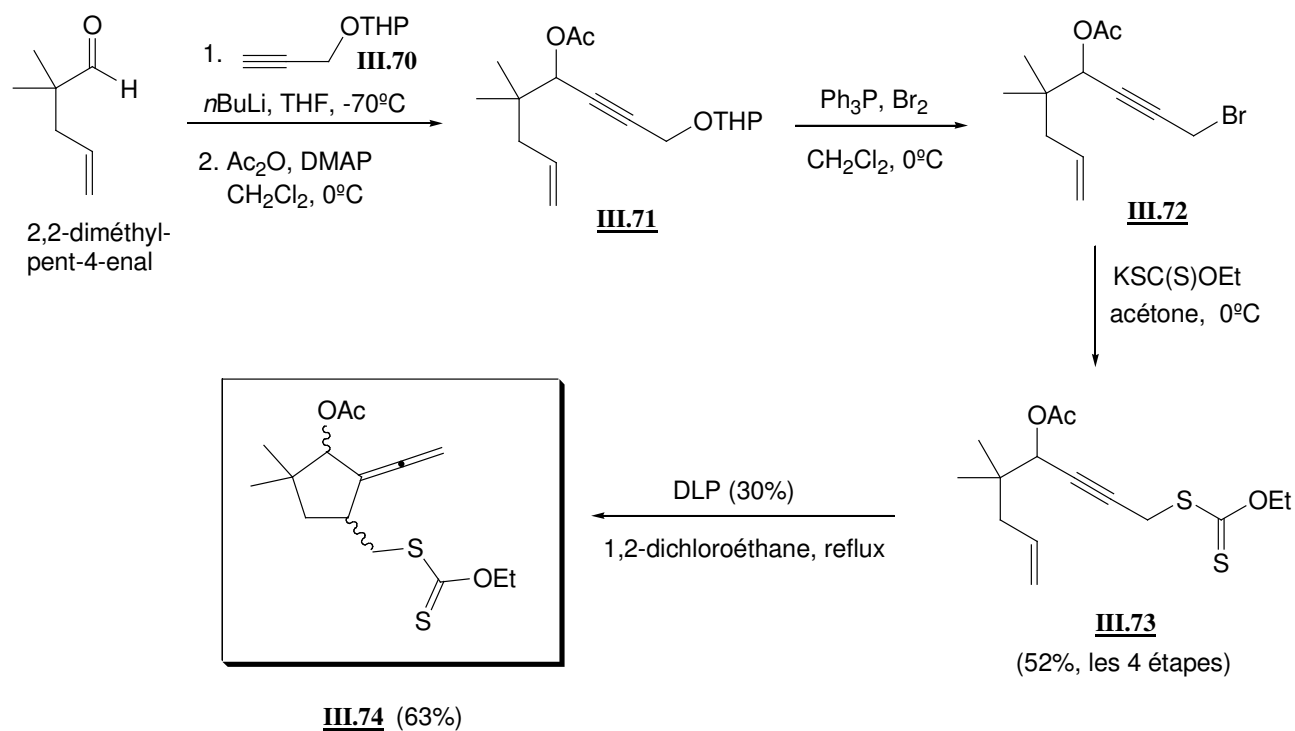


Schéma 3.29 : Synthèse du dérivé allénique **III.74**.

3- Application : synthèse de structures polycycliques.⁹¹

3a- A partir des allènes tétrasubstitués

Au cours de ces travaux, nous avons décidé d'éliminer la fonction xanthate des composés bicycliques pour deux raisons :

- D'une part, l'élimination du groupe fonctionnel xanthate réduit le nombre des centres asymétriques présents dans les molécules, en nous permettant donc de mieux déterminer la stéréochimie des différents composés.
- Et d'autre part, la fonction xanthate pourrait aussi interférer dans des transformations ultérieures, et générer des produits secondaires qui pourraient poser des problèmes pour la synthèse et la purification des produits dérivés.

La fonction xanthate des composés **III.60** et **III.62** est réduite par voie radicalaire à l'aide de l'hydruire de tributylétain et de l'AIBN, pour donner finalement les composés **III.75** et **III.76** respectivement, avec de bons rendements, et sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères (Schéma 3.30).

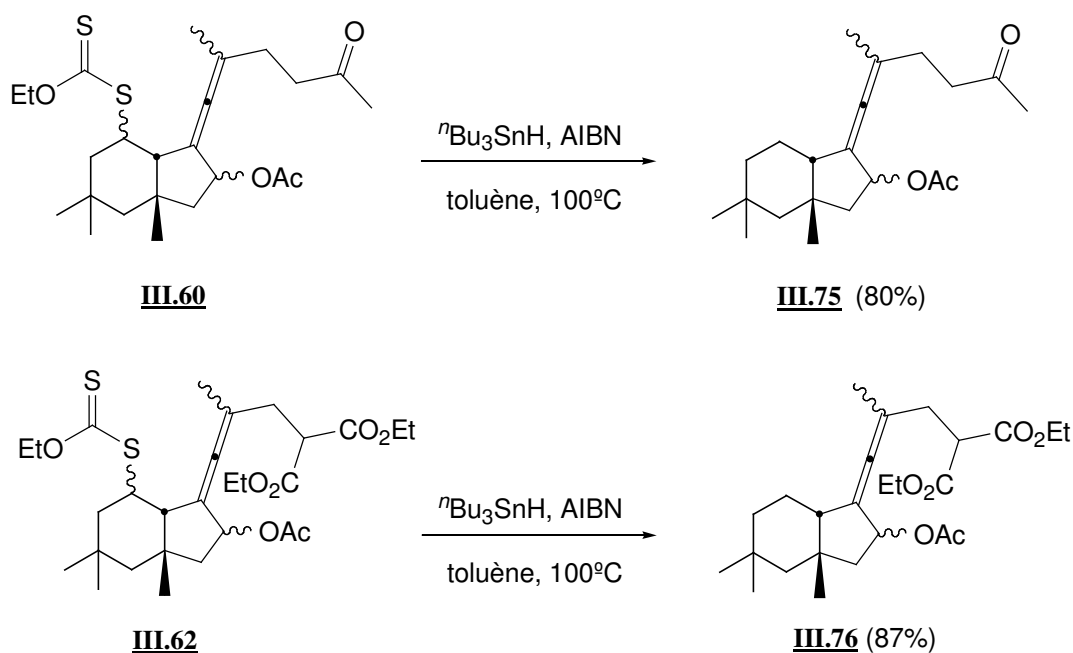


Schéma 3.30 : Réduction de la fonction xanthate par voie radicalaire.

Lorsque nous chauffons l'allène **III.75** au reflux de l'acide acétique aqueux, il se réarrange pour donner le composé **III.77**, possédant une fonction cétone α,β -insaturée. Ce composé est obtenu avec un rendement de 53% et sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) (Schéma 3.31).

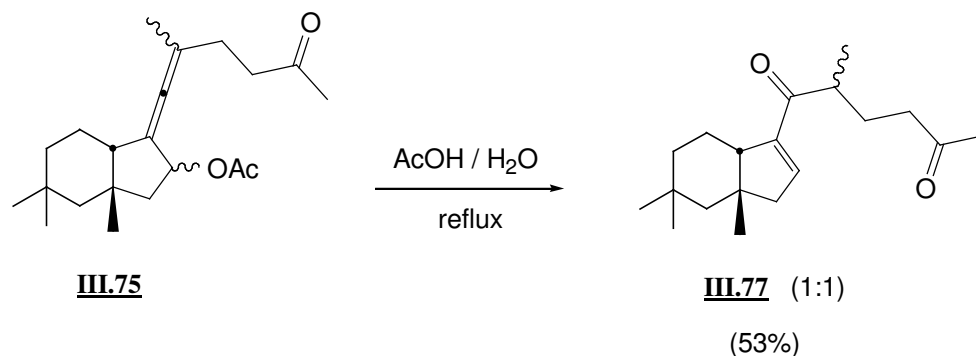


Schéma 3.31 : Réarrangement en milieu acide du composé **III.75**.

D'autres acides ont été utilisés pour réaliser ce réarrangement, comme l'acide formique et l'acide trifluoroacétique, mais les meilleurs rendements ont été obtenus avec le mélange acide acétique/eau (9:1).

D'autre part, nous n'avons pas testé les sels ou complexes de palladium ou d'autres métaux de transition qui auraient pu catalyser cette transformation.

De la même façon, en chauffant à reflux l'allène **III.76** dans l'acide acétique aqueux, nous obtenons le composé **III.78** avec un rendement de 50%, et sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4) (Schéma 3.32).

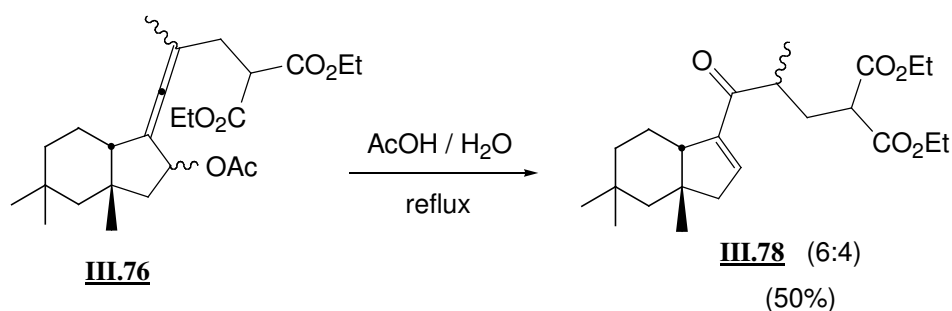


Schéma 3.32 : Réarrangement en milieu acide du composé **III.76**.

Les composés **III.77** et **III.78** présentent, chacun, une structure adéquate pour envisager une synthèse d'un système tricyclique. Dans ce but, nous avons traité ces deux composés en milieu basique.

Le traitement du composé **III.77** avec du DBU et au reflux de méthanol, conduit, par annellation de Robinson, au composé tricyclique désiré **III.79** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4) et avec un rendement de 82% (Schéma 3.33).

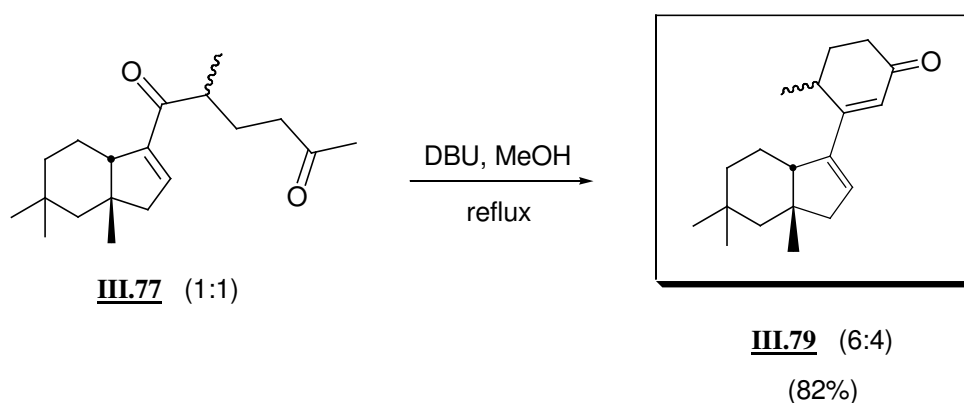


Schéma 3.33 : Synthèse du composé tricyclique **III.79**.

A son tour, le composé **III.78**, par action du DBU et au reflux de l'éthanol, conduit à la formation du composé tricyclique **III.80** par une addition de Michael intramoléculaire.

Ce composé **III.80** est obtenu avec un rendement de 65% et sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) (Schéma 3.34).

La stéréochimie relative du composé tricyclique **III.80** a été déterminée par différentes analyses de RMN.

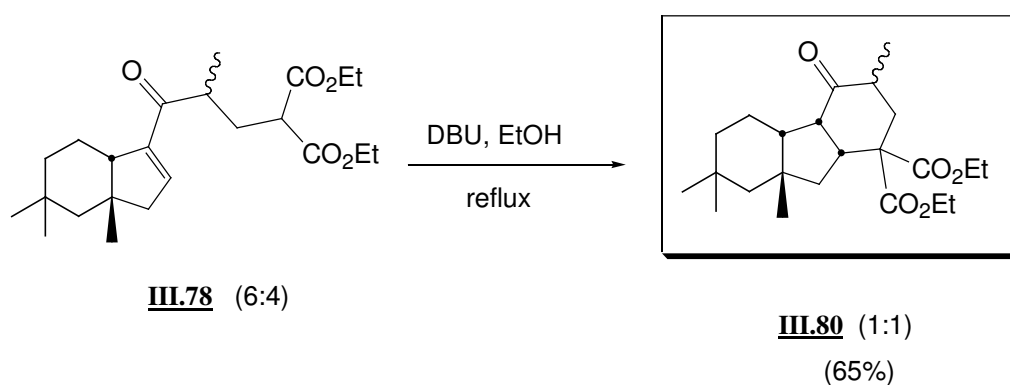


Schéma 3.34 : Synthèse du composé tricyclique **III.80**.

Vu le succès pour la synthèse de ces différents composés tricycliques, nous avons réalisé la même séquence à partir des allènes **III.63** et **III.64**.

Nous avons tout d'abord réduit la fonction xanthate des allènes **III.63** et **III.64** à l'aide de l'hydruire de tributylétain, et obtenu ainsi les composés bicycliques **III.81** et **III.82**, avec des rendements comparables aux allènes **III.75** et **III.76**.

Le composé **III.81** est présent sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4), tandis que le composé **III.82** est sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1). (Schéma 3.35)

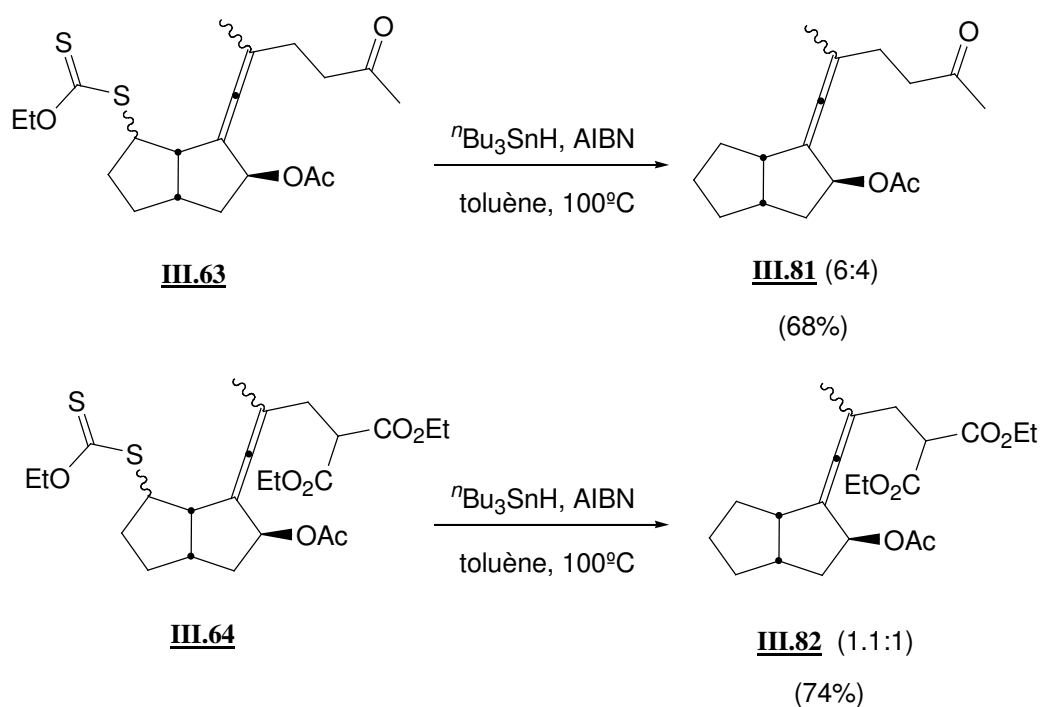


Schéma 3.35 : Réduction de la fonction xanthate par voie radicalaire des composés **III.63** et **III.64**.

En chauffant les composés **III.81** et **III.82** au reflux de l'acide acétique aqueux, nous obtenons les composés réarrangés **III.83** et **III.84**, avec des rendements de 55% et 61% respectivement (Schéma 3.36).

Les composés **III.83** et **III.84** sont isolés tous les deux sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, (1:1) pour le composé **III.83** et (1.1:1) pour le composé **III.84**.

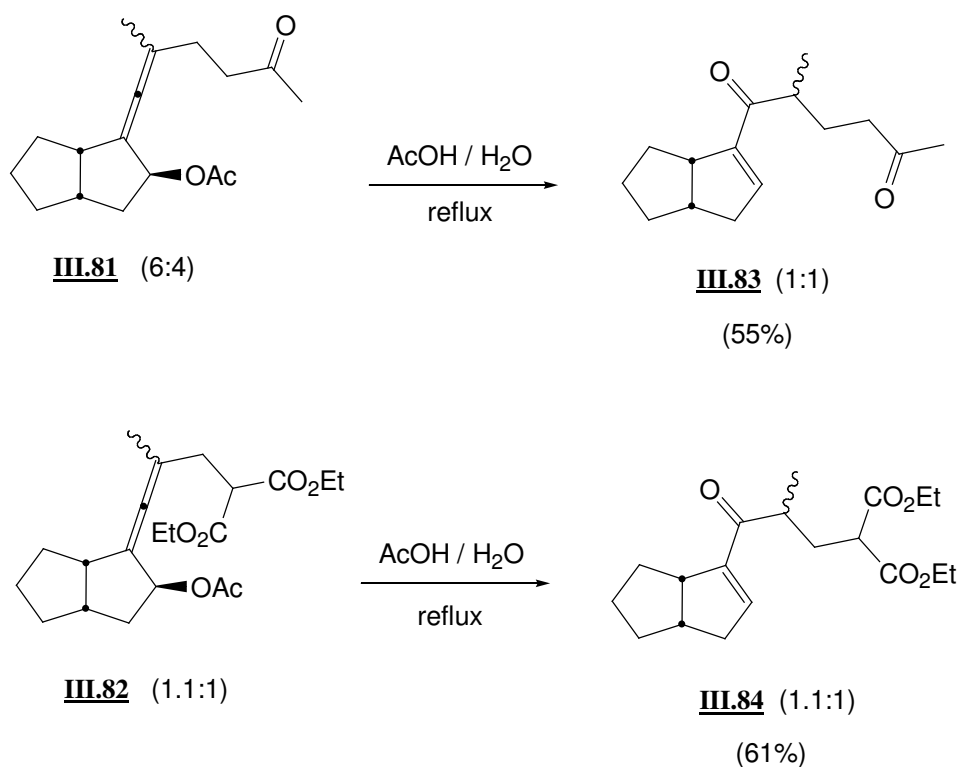


Schéma 3.36 : Réarrangement en milieu acide des composés **III.81** et **III.82**.

L'annellation de Robinson du dérivé **III.83** en présence du DBU et au reflux de méthanol, conduit à la formation du composé tricyclique **III.85**, avec un rendement de 65% (Schéma 3.37).

Ce composé **III.85** est obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1).

A son tour, le composé **III.84**, par action du DBU et au reflux d'éthanol, fournit, par une addition de Michael intramoléculaire, le composé tricyclique **III.86**, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1.1:1) et avec un rendement de 50% (Schéma 3.37).

En général, les rendements de cette dernière étape sont inférieurs aux rendements observés pour les composés analogues **III.79** et **III.80**.

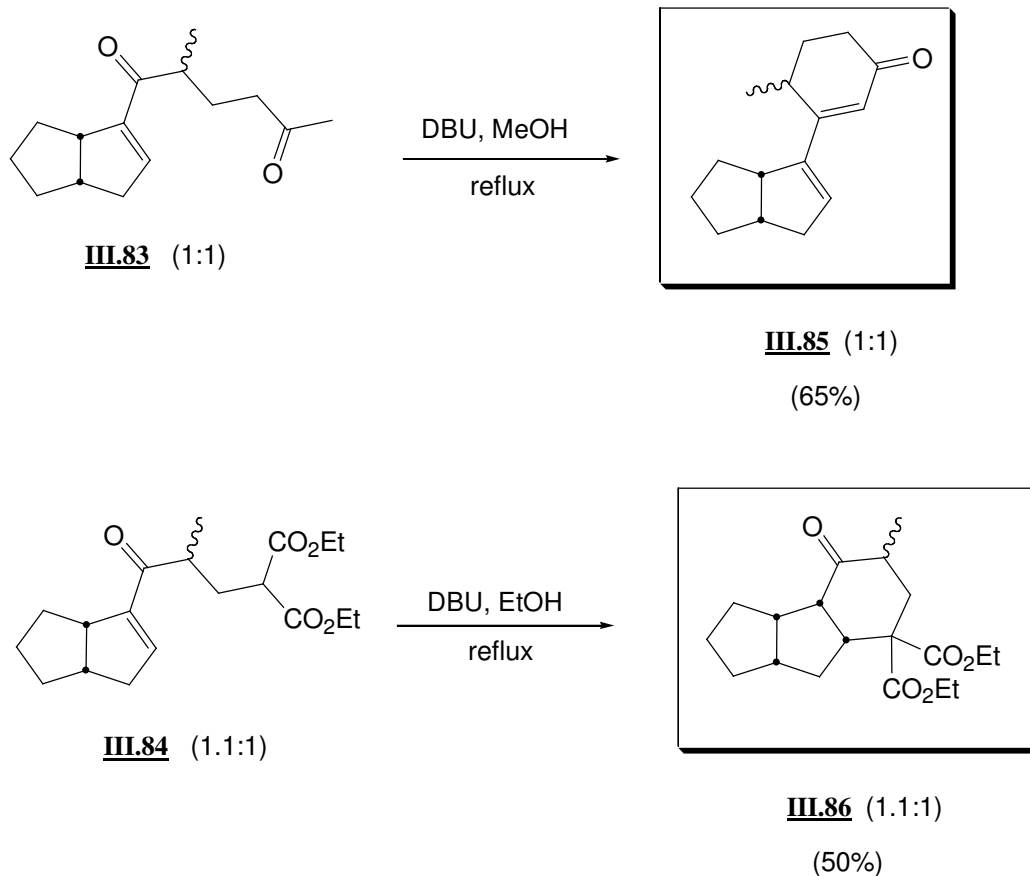


Schéma 3.37 : Synthèse des composés tricycliques **III.85** et **III.86**.

La stéréochimie relative du composé cyclique **III.86** est déduite des expériences de RMN et par comparaison avec son homologue, le composé tricyclique **III.80**.

3b- A partir des allènes di- et trisubstitués

Nous avons voulu appliquer cette même séquence de réactions aux allènes trisubstitués, pour voir si nous pouvions arriver à synthétiser également des structures polycycliques.

D'une façon identique au cas que nous venons de voir, nous avons voulu réduire la fonction xanthate des composés **III.65** et **III.66** par voie radicalaire, à l'aide de l'hydruire de tributylétain, mais nous n'avons obtenu qu'un mélange inséparable de différents produits de réaction, résultant d'éventuelles additions radicalaires de l'hydruire de tributylétain sur la fonction allène, trisubstituée, peu encombrée.⁹⁸

De plus, l'adduit radicalaire intermédiaire provenant de l'addition du radical stannyle sur le groupe thiocarbonyl du xanthate, pourrait aussi s'additionner sur la fonction allène.

En conséquence, nous avons décidé de transformer le groupe xanthate en thiocarbonate, en oxydant la fonction thiocarbonyl à l'aide de l'acide phénylsélénique,⁹⁹ méthode reconnue très rapide et efficace, qui ne touche pas les autres groupes fonctionnels présents dans la molécule (Schéma 3.38).

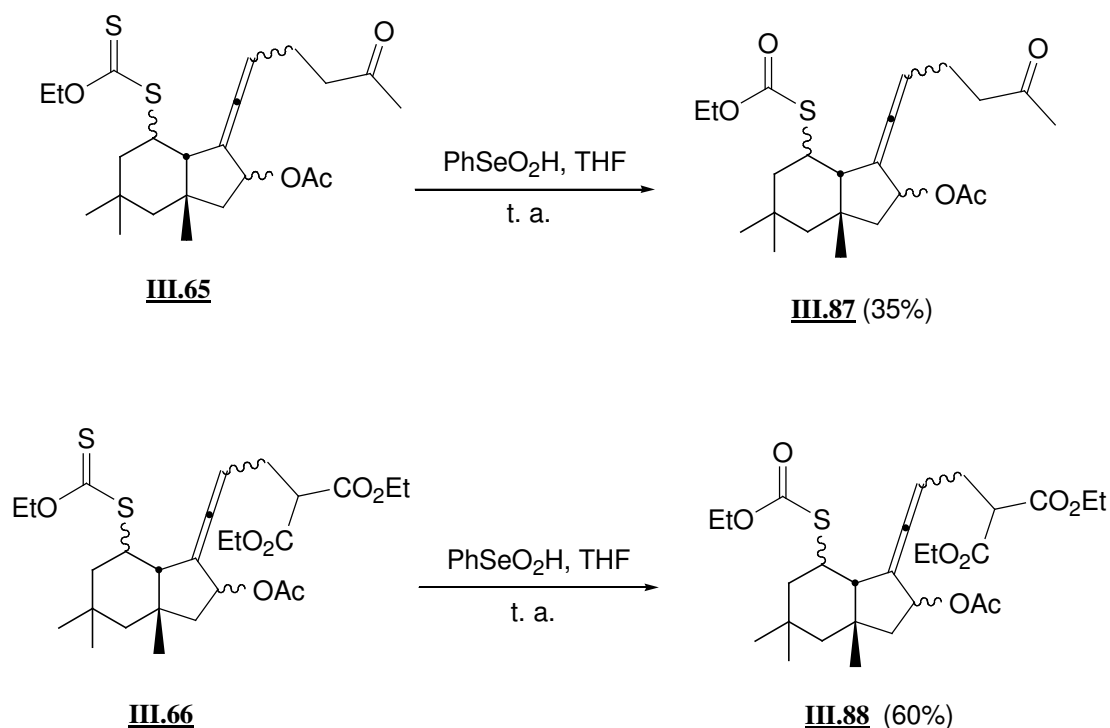


Schéma 3.38 : Transformation du groupe xanthate : obtention des composés **III.87** et **III.88**.

Nous obtenons les dérivés alléniques **III.87** et **III.88** avec des rendements modérés, et sous forme d'un mélange inséparable de diastéréoisomères.

Malheureusement, le réarrangement, en milieu acide, des allènes **III.87** et **III.88** pour accéder aux systèmes cétones α,β -insaturées, n'a pas donné de très bons résultats, car nous avons obtenu les composés bicycliques correspondants, **III.89** et **III.90**, avec de faibles rendements (Schéma 3.39).

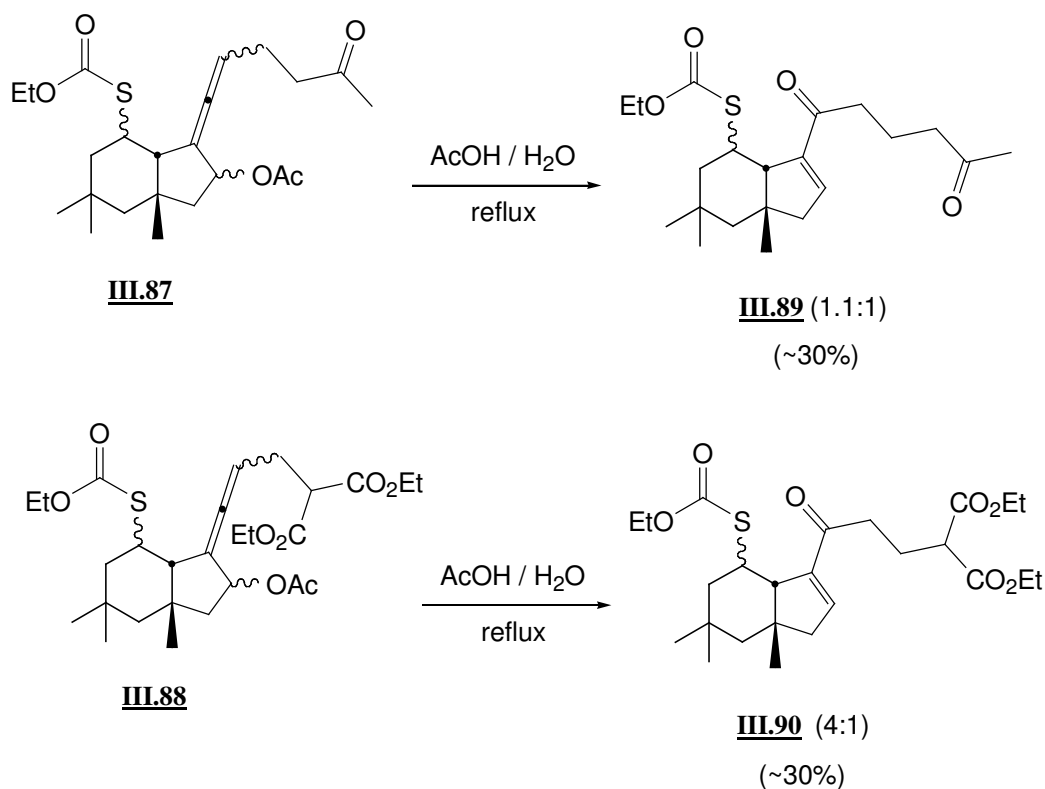


Schéma 3.39 : Réarrangement en milieu acide des composés **III.87** et **III.88**.

98 Kuivila, H. G. ; Rahman, W. ; Fish, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2835.

99 Cussans, N. J. ; Ley, S. V. Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1650.

Ce fait peut s'expliquer par d'éventuelles interactions, dans ces conditions de réaction, entre le système allénique trisubstitué et d'autres fonctions présentes dans la molécule. En effet, nous avons observé l'apparition, dans le milieu réactionnel, d'un mélange inséparable de produits secondaires.

Les composés **III.89** et **III.90**, qui sont très difficiles à purifier car ils restent contaminés par des impuretés, sont obtenus sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, avec un rapport (1.1:1) pour **III.89** et (4:1) pour **III.90**.

Nous sommes quand même parvenus à synthétiser les composés bicycliques **III.91** et **III.92**, par réaction du DBU sur les composés **III.89** et **III.90** (Schéma 3.40).

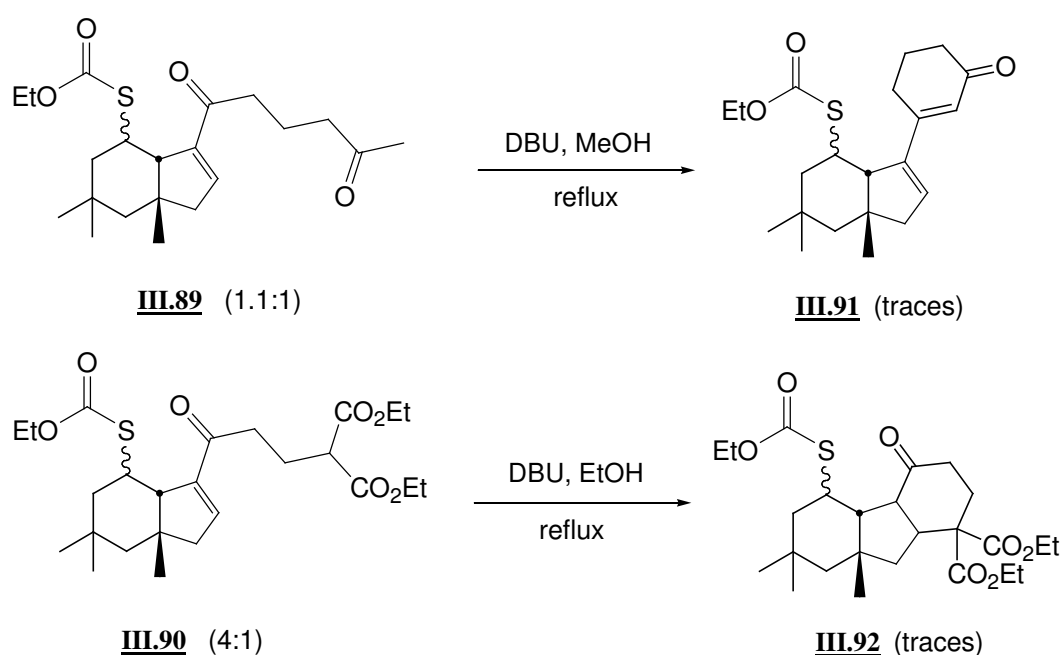


Schéma 3.40 : Synthèse des composés tricycliques **III.91** et **III.92**.

Cependant, cette méthode reste très limitée car nous n'obtenons que des traces de composés tricycliques et, de plus, ces derniers ne sont pas totalement purs.

Malgré la présence de certaines impuretés, nous sommes parvenus, par analyses de RMN du proton, IR et spectroscopie de masse, à confirmer l'existence des composés **III.91** et **III.92** dans nos échantillons.

De ce fait, la proportion entre les diastéréoisomères des composés **III.91** et **III.92**, ainsi que leur stéréochimie, n'ont pas pu être déterminées, car les impuretés qui les accompagnent ont rendu très difficiles ces analyses.

Cependant, pour le composé **III.92**, nous supposons qu'il pourrait présenter la même stéréochimie que le composé tricyclique **III.80**.

Malgré nos efforts, tout cela reste assez ambigu et, par conséquent, nous ne pouvons pas envisager cette voie pour la synthèse de structures polycycliques dans les cas des allènes trisubstitués **III.65** et **III.66**.

Dans le cas du composé **III.69**, qui présente une fonction allène terminale, nous avons rencontré les mêmes problèmes que précédemment lors de la réduction du groupe xanthate par l'hydrure de tributylétain.

De ce fait, nous avons transformé la fonction xanthate avec l'acide phénylsélénique en thiocarbonate **III.93** avec un rendement de 60% (Schéma 3.41).

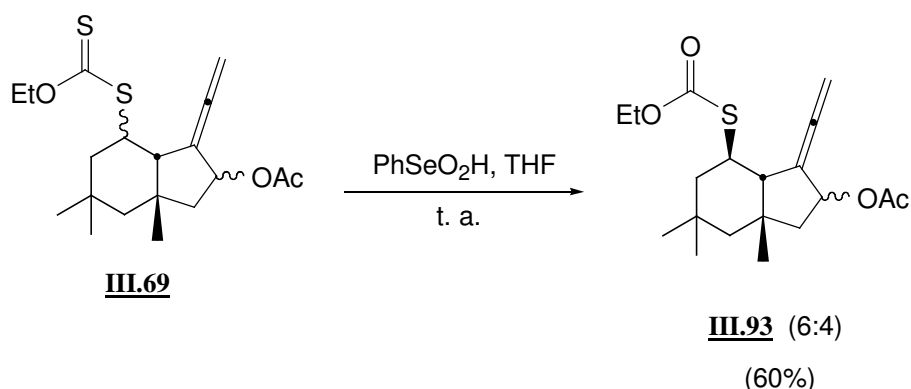


Schéma 3.41 : Transformation du groupe xanthate: obtention du composé **III.93**.

Nous observons l'existence du composé **III.93** sous forme d'un mélange de 2 diastéréoisomères (6:4). Cela peut s'expliquer par la dégradation d'un des diastéréoisomères de **III.69**, conséquence d'une éventuelle interaction entre la fonction allénique terminale, peu encombrée, et la fonction xanthate placée à proximité.

Dans le but de générer la fonction cétone α,β -insaturée, nous avons chauffé le composé **III.93** au reflux de l'acide acétique aqueux, mais cette réaction n'a pas été très efficace car nous n'avons récupéré que des traces du produit désiré **III.94**, et nous avons observé la présence de nombreux produits de dégradation (Schéma 3.42).

Dans les conditions de réaction, la fonction allène terminale se dégrade, et rend très difficile la purification du composé **III.94**. Nous avons donc un mélange inséparable du composé **III.94** et de différentes impuretés non identifiées.

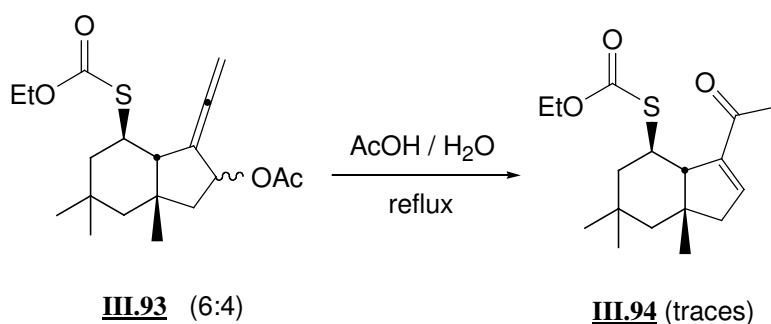


Schéma 3.42 : Réarrangement en milieu acide du composé **III.93**.

III. Conclusion et perspectives

Nous avons démontré, avec ces premiers modèles d'étude, la flexibilité et la simplicité de notre stratégie pour la synthèse d'allènes diversement substitués, ainsi que de structures polycycliques variées.

En utilisant différents xanthates de départ, ainsi que des systèmes enynes autres que **III.54**, **III.55** et **III.58**, nous pourrions réaliser de nouvelles combinaisons de cycles, et générer, ainsi, une grande variété de structures polycycliques.

Un des grands avantages de cette méthodologie est, qu'à la différence des travaux réalisés par Blechert et *coll.*,⁸⁷ nous n'avons pas besoin d'une oléfine activée pour capturer de façon efficace le radical propargylique. Cet atout se traduit par un plus grand choix des oléfines de départ.

Limitations

Comme nous l'avons montré auparavant, dans les cas des allènes trisubstitués et terminaux, l'étape de réarrangement en milieu acide n'a pas donné les systèmes cétones α,β -insaturées, avec des rendements acceptables.

Cette difficulté pourrait être levée par l'utilisation de réactifs à base de sels ou complexes de métaux de transition, en particulier, le palladium.

Perspectives et applications

Une des applications possibles des systèmes polycycliques **III.79** et **III.85** est la réaction de cyclo-addition de Diels-Alder, car tous les deux présentent un système diénique dans leur structure. De cette façon, nous pourrions créer des structures polycycliques plus élaborées.

De plus, nous aurions pu envisager d'autres possibilités de transformation de la fonction xanthate présente dans les différents allènes :

- d'une part, réaliser une nouvelle étape d'addition radicalaire, pour générer ainsi des structures plus complexes.
- d'autre part, modifier le groupe xanthate en le transformant en une autre fonction différente (Chapitre 1), et développer la chimie de ce nouveau groupe fonctionnel.

Pour finir, dans la littérature nous trouvons un grand nombre d'applications des allènes en chimie de coordination avec des métaux de transition ainsi qu'en réactions de cycloaddition.¹⁰⁰ Donc, de grandes possibilités d'application pour ces allènes s'offrent à nous.

Voici un exemple : la synthèse catalysée par un complexe de palladium de systèmes (Z,E)-2-bromo-1,3-diènes à partir d' α -acétates d'allène (Schéma 3.43).^{100a}

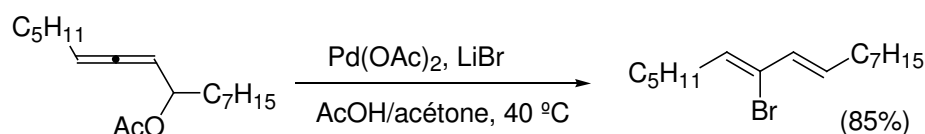


Schéma 3.43 : Exemple de synthèse de (Z,E)-2-bromo-1,3-diènes.

Ces systèmes bromés sont très utilisés dans la réaction de Diels-Alder, où l'atome de brome fonctionne comme facteur stérique, ainsi que pour l'introduction des systèmes diènes dans de molécules plus complexes.

100 (a) Horváth, A. ; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8120. (b) Zimmer, R. ; Dinesh, C. H. ; Nandanan, E. ; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3067. (c) Schuster, H. F. ; Coppola, G. M. dans *Allenenes in Organic Synthesis*, **1984**, John Wiley & sons.

Chapitre 4

**Synthèse de systèmes polycycliques à
partir de dérivés nitrés allyliques**

Dans le Chapitre 2, nous avons présenté une application de la chimie des dérivés nitrés allyliques pour la synthèse d'alcools allyliques, à travers un réarrangement sigmatropique [2,3]. Nous avons aussi démontré que la formation de systèmes polycycliques était facilement envisageable par cette méthode. Dans ce chapitre, nous allons présenter une autre possibilité de synthèse de systèmes polycycliques. Pour cela, nous allons commencer par utiliser la chimie des dérivés nitrés allyliques pour générer, de façon simple et efficace, des lactones allyliques; cette réaction a été découverte par Bernard Barlaam, il y a quelques années au laboratoire.⁶⁰

Les lactones serviront comme une plateforme particulièrement intéressante pour construire des cycles par le biais du réarrangement de Claisen.

I. Accès aux lactones allyliques à partir des nitrés allyliques

1- Aux origines de nos travaux : résultats de Bernard Barlaam^{60, 102}

Bernard Barlaam, au cours de ses travaux de thèse,⁶⁰ a découvert une nouvelle réactivité des nitrés allyliques **IV.01** comportant un groupe ester en position γ du groupe nitro. En effet, le chauffage de ces dérivés nitrés à reflux dans l'acide acétique aqueux conduit à la formation des lactones allyliques correspondantes **IV.03**.

Pour expliquer cela, Bernard Barlaam a postulé un mécanisme de solvolysse où le cation allylique **IV.02** formé est capturé par l'oxygène de la fonction carbonyle du groupe ester. L'hydrolyse de cet intermédiaire avec perte d'une molécule de méthanol fournit la lactone **IV.03** (Schéma 4.1).

60 Barlaam, B. *Thèse de Doctorat*, **1992**, Université de Paris Sud, Orsay.

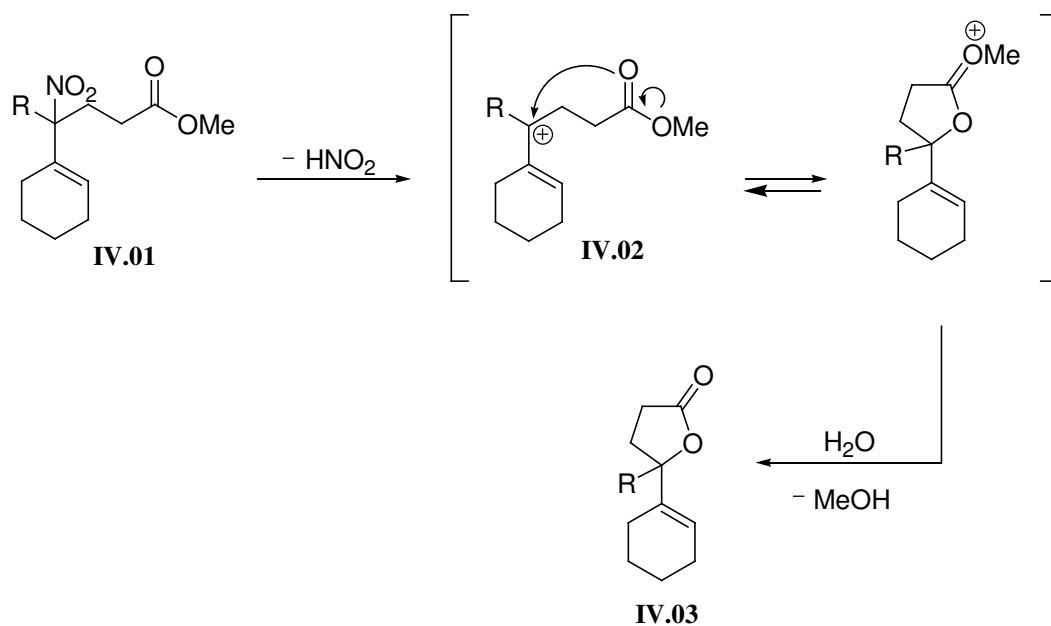
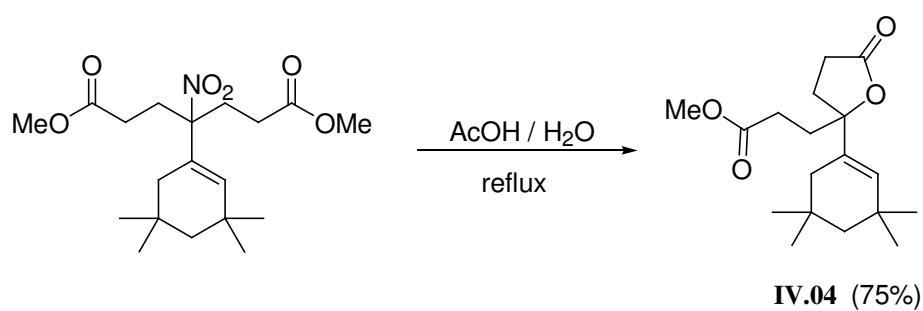


Schéma 4.1 : Mécanisme postulé pour la formation de lactones allyliques.

Exemple des synthèses des lactones allyliques **IV.04-IV.06** développées au laboratoire (Schéma 4.2).



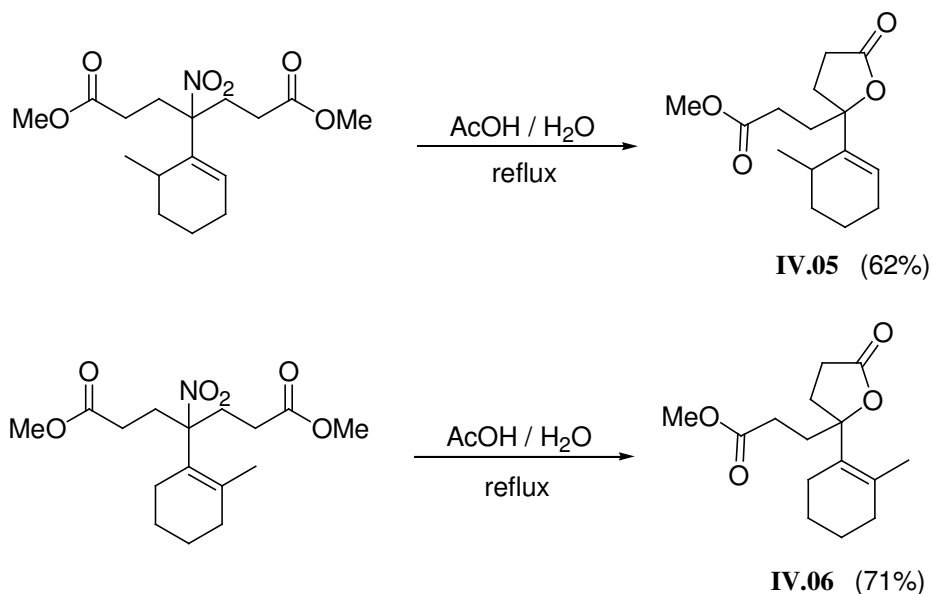


Schéma 4.2 : Accès aux lactones allyliques **IV.04-IV.06**.

Cette méthode constitue une alternative très intéressante et généralisable pour la synthèse de lactones allyliques ayant, comme précurseurs, des composés faciles d'accès en utilisant la chimie des nitrés allyliques (Chapitre 2).

2- Résultats expérimentaux

2a- Synthèse des précurseurs

A notre tour, nous avons voulu synthétiser différentes lactones allyliques en utilisant la stratégie mise au point par Bernard Barlaam dans notre laboratoire. Pour cela, nous avons d'abord préparé les dérivés nitrés de départ en utilisant les différents outils de synthèse des nitrés allyliques décrits dans le Chapitre 2.

Ainsi, la cyclohexanone conduit, par une réaction de type Knoevenagel avec le nitrométhane et le nitroéthane, à la formation de dérivés nitrés allyliques **IV.07**⁶⁰ et **IV.08**,⁶⁰ respectivement, avec de bons rendements (Schéma 4.3).

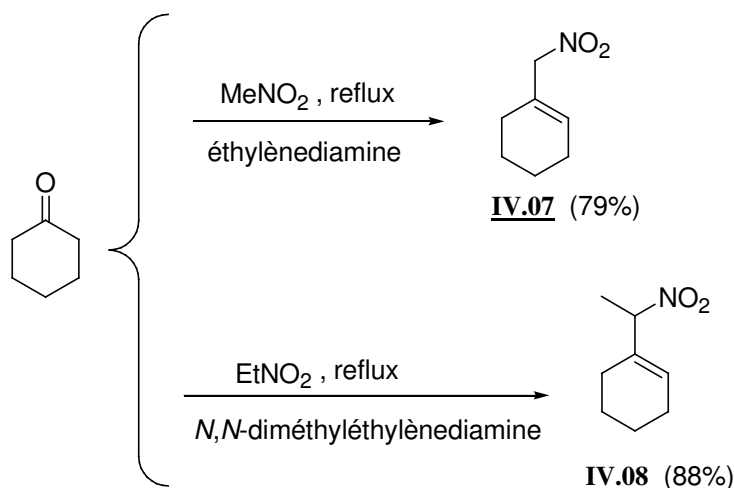


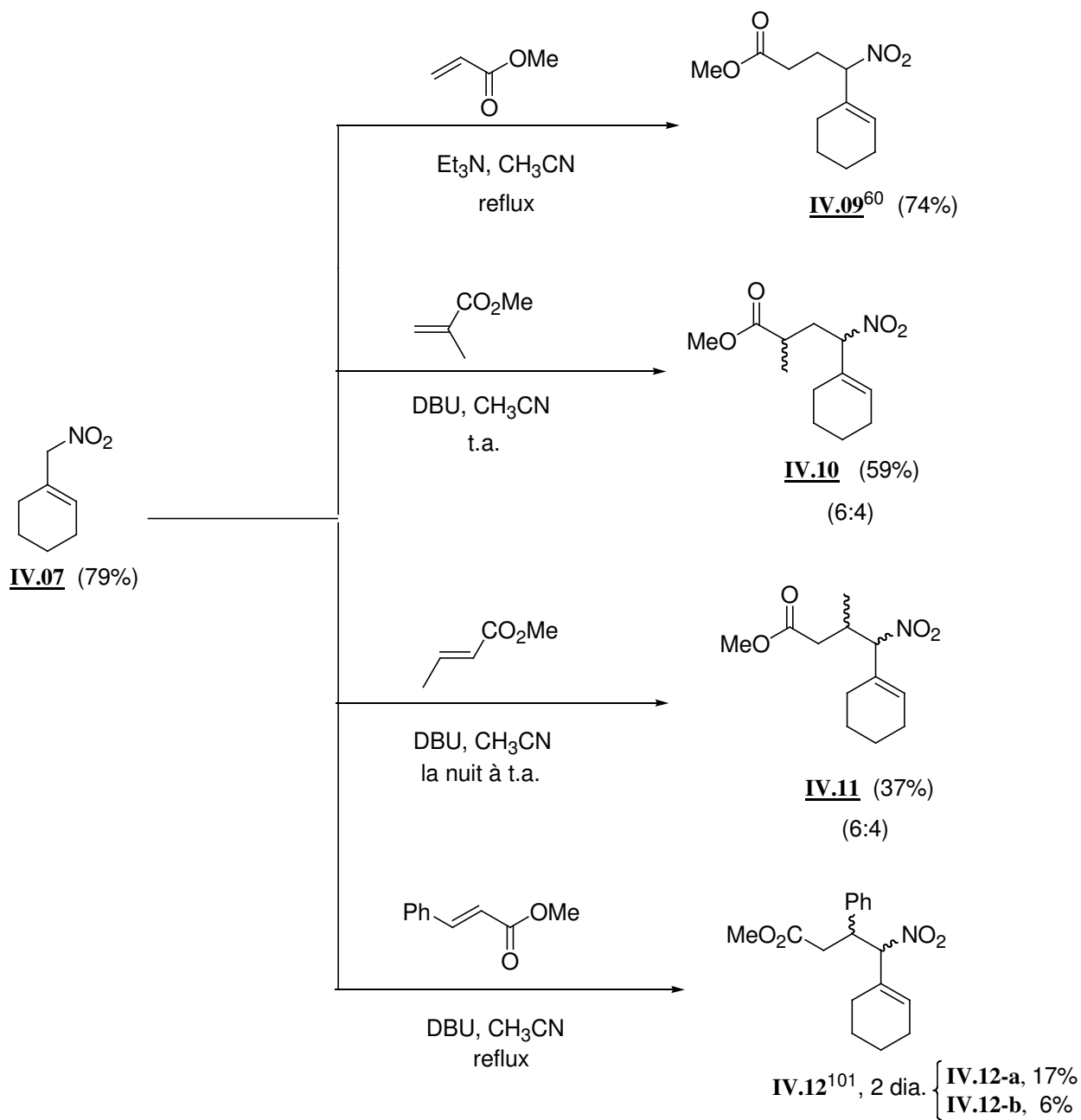
Schéma 4.3 : Synthèse de dérivés nitrés allyliques **IV.07** et **IV.08**.⁶⁰

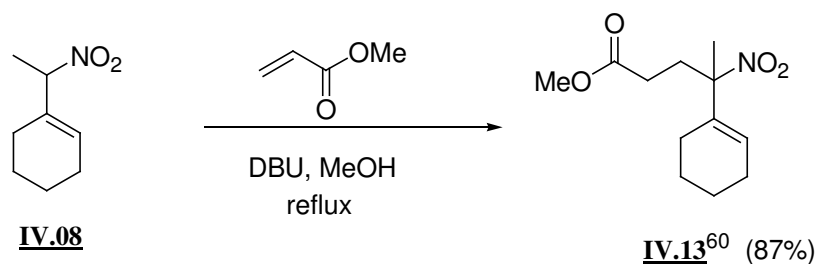
Le dérivé nitré **IV.07**, par une addition de Michael sur l'acrylate de méthyle, le méthacrylate de méthyle, le crotonate de méthyle, et le cinnamate de méthyle, conduit à la formation des dérivés nitrés allyliques **IV.09**,⁶⁰ **IV.10**, **IV.11** et **IV.12**,¹⁰¹ respectivement, avec des rendements acceptables (Schéma 4.4).

Dans le cas des dérivés **IV.10** et **IV.11**, les nitrés sont obtenus sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4). De son côté, le composé **IV.12** a pu être isolé sous forme de deux diastéréoisomères **IV.12-a** et **IV.12-b**, avec des rendements de 17% et 6%, respectivement.

101 Produits synthétisés par François Pautrat il y a quelques années dans le laboratoire.

Parallèlement, le dérivé nitré **IV.08**, par une addition de Michael sur l'acrylate de méthyle, conduit à la formation du dérivé nitré allylique **IV.13**⁶⁰ avec un rendement de 87% (Schéma 4.4).



Schéma 4.4 : Synthèse de dérivés nitrés allyliques **IV.09-IV.13**.

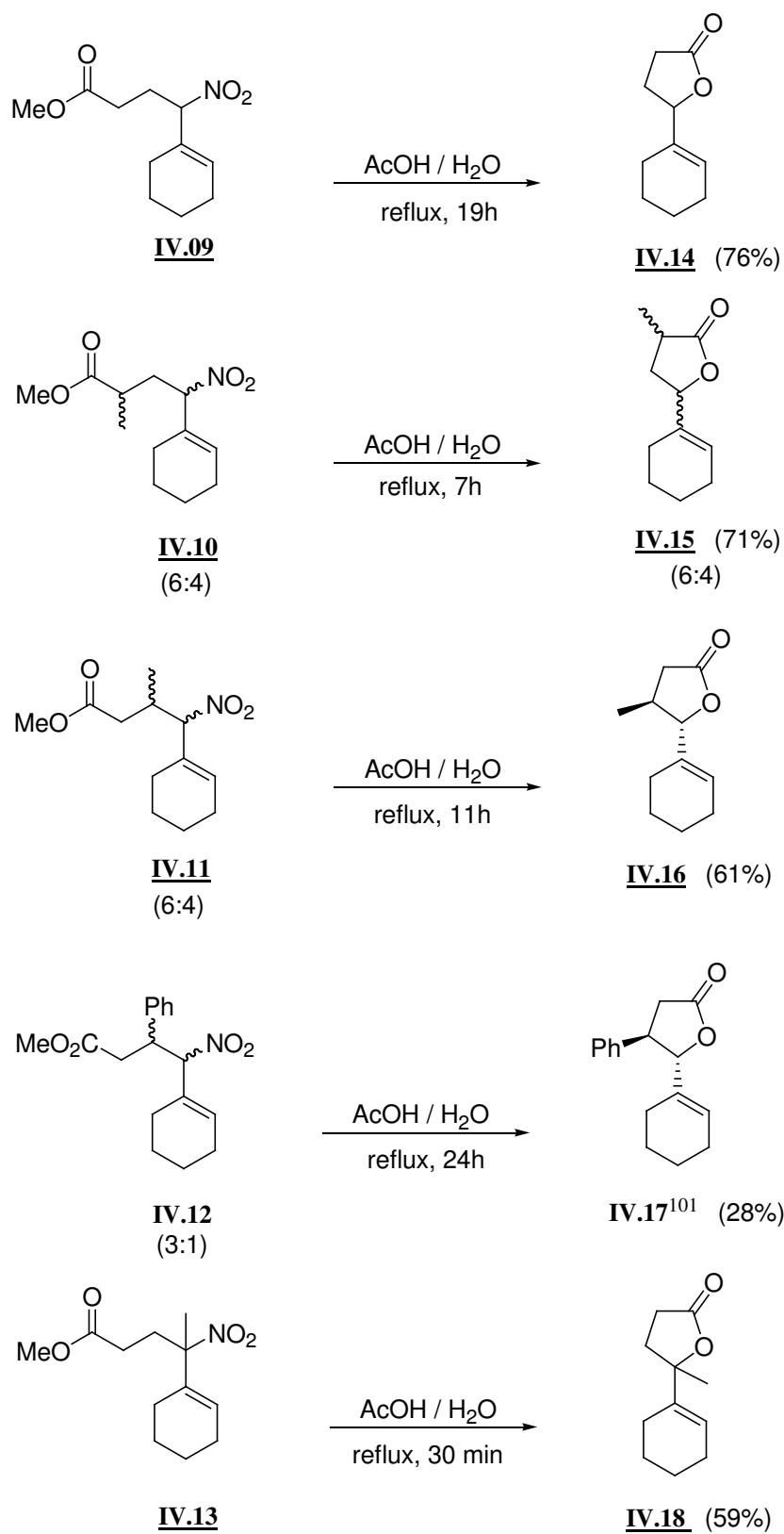
2b- Obtention des lactones allyliques^{60, 102}

Pour synthétiser les lactones allyliques **IV.14-IV.18**, nous avons chauffé, à reflux de l'acide acétique aqueux, les dérivés nitrés allyliques obtenus précédemment. Nous obtenons ainsi les lactones allyliques correspondantes avec des rendements compris entre 76% pour la lactone **IV.14** et 28% pour le composé **IV.17**.¹⁰¹ Ce dernier a été isolé sous la forme de son diastéréoisomère *trans* exclusivement.

La lactone allylique **IV.15** est obtenue sous forme d'un mélange de diastéréoisomères *cis:trans* (6:4); tandis que la lactone **IV.16** a été isolée sous forme d'isomère *trans*. Cette observation montre que l'étape de formation de la lactone est réversible, privilégiant la formation du composé thermodynamiquement le plus stable.

Les temps de réaction sont assez élevés, notamment dans les cas des lactone **IV.14** et **IV.17**, où il faut 19 et 24 heures respectivement, pour compléter la réaction. Par contre, pour la formation de la lactone **IV.18**, le temps nécessaire pour la transformation est seulement de 30 minutes. Cela peut s'expliquer par le fait que le nitré allylique de départ est tertiaire, et, de ce fait, le cation allylique intermédiaire, formé lors de la réaction de solvatation, est plus stable, donc, sa formation est ainsi plus favorable que dans le cas des nitrés secondaires.

Le Schéma 4.5 montre l'ensemble des résultats obtenus :

Schéma 4.5 : Synthèse des lactones allyliques **IV.14-IV.18**.

3- D'autres accès possibles aux lactones allyliques

Dans la littérature, il existe d'autres méthodes pour la synthèse de lactones allyliques.¹⁰³ Nous allons brièvement passer en revue ces approches, en les comparant à celle que nous venons de présenter.

Sharma et *coll.*,^{103a} au cours d'une étude, ultérieure à la notre, concernant la transformation des nitrés allyliques en cétones α,β -insaturées par l'action du chlorure d'étain (II) dihydraté, ont observé la formation de la lactone allylique **IV.14**, à partir de **IV.09**. Un inconvénient de cette méthode est lié à l'utilisation d'un sel d'étain réducteur et à son manque de généralité (Schéma 4.6).

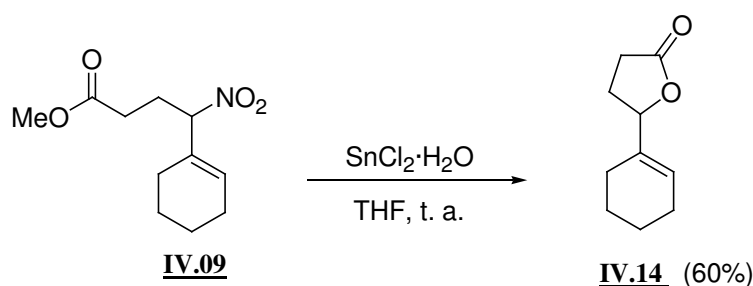


Schéma 4.6 : Synthèse de la lactone allylique **IV.14** par l'action du chlorure d'étain (II).

Une autre façon de synthétiser la lactone **IV.14** peut venir d'un couplage entre le vinyle triflate **IV.19** et l'acide **IV.20**, catalysé par le palladium (II) (Schéma 4.7).^{103c} Le rendement pour la synthèse de **IV.14** par cette méthode (59%) est inférieur à celui obtenu dans notre cas (76%), et la généralité de cette approche pour accéder aux composés substitués reste à démontrer.

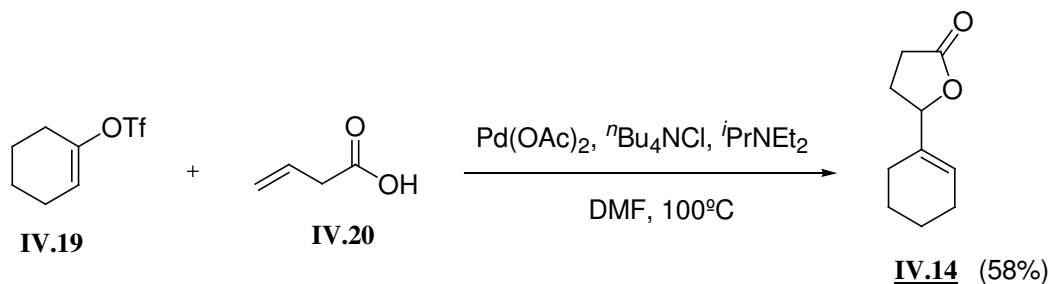


Schéma 4.7 : Synthèse de la lactone allylique **IV.14** via un couplage catalysé par le palladium entre l'acide 3-buténoïque (**IV.20**) et le vinyle triflate **IV.19**.

Fujita et coll.^{103e} ont développé une méthode pour la synthèse de différentes lactones allyliques en utilisant comme précurseurs des acides de type 4-cycloalkylidène-3-hydroxyalcanoïques. Ainsi, l'acide **IV.21** par réaction avec l'acide *p*-toluènesulphonique, conduit à la formation de la lactone **IV.14**, avec un rendement comparable au nôtre. L'inconvénient de cette approche vient des nombreuses étapes nécessaires pour la synthèse du précurseur **IV.21** (Schéma 4.8).

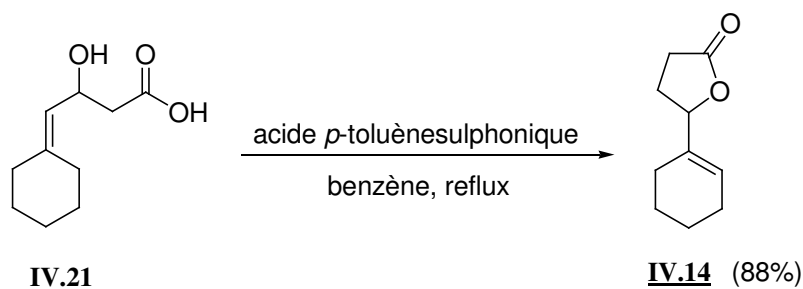


Schéma 4.8 : Synthèse de la lactone allylique **IV.14** en conditions acides.

103 (a) Das, N. B. ; Sarma, J. C. ; Sharma, R. P., Bordoloi, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 869. (b) Frenette, R. ; Bernstein, M. A. ; Young, R. N. ; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3083. (c) Larock, R. C. ; Leuck, D. J. ; Harrison, L. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6399. (d) Albinati, A. ; Bravo, F. ; Ganazzoli, F. ; Resnati, G. ; Viani, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1405. (e) Fujita, T. ; Watanabe, S. ; Higuchi, Y. ; Suga, K. *Synthesis Commun.* **1984**, 835.

La lactone **IV.16**^{103b} a été préparée lors d'une étude sur la réduction diastéréosélective de différents acides γ -oxobutanoïques, en utilisant comme réducteur le DIBAL-H en présence de ZnCl_2 .

Ainsi, l'acide **IV.22**, après une étape de réduction par l'action du DIBAL-H et du ZnCl_2 et suivi d'une lactonisation en présence de l'acide trifluoroacétique, conduit à la formation de la lactone **IV.16**, majoritairement sous forme de son isomère *cis*. Un désavantage de cette méthode, par rapport à la notre, est le nombre plus élevé d'étapes nécessaires pour arriver à la formation de la lactone (Schéma 4.9).

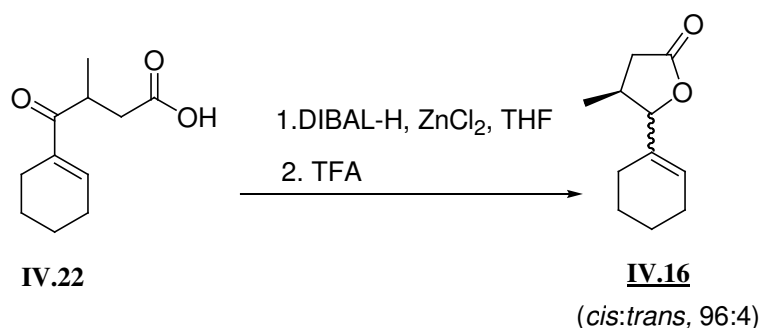


Schéma 4.9 : Synthèse alternative de la lactone allylique **IV.16**.

Une synthèse de lactones γ -substituées optiquement pures a été réalisée par Bravo et coll.^{103d} à l'aide de sulfoxydes chiraux, en particulier le (+)-(*R*)-méthyl-*p*-tolyl-sulfoxyde.

Dans le cas de la lactone **IV.18** ils ont suivi la séquence représentée dans le Schéma 4.10. Le composé **IV.23** réagit avec la cétone α,β -insaturée **IV.24** en présence de LDA pour donner l'adduit **IV.25**, lequel cyclise spontanément pour générer ainsi les β -sulfinyle lactones **IV.26**, **IV.27** et **IV.28**, où chaque diastéréoisomère est obtenu énantiomériquement pur. La réduction du groupe sulfinyle des lactones **IV.26**, **IV.27** et **IV.28** par l'action d'amalgame de sodium, conduit, dans chaque cas, à la formation de la lactone **IV.18** optiquement pure.

Cette méthode est très efficace pour la synthèse de lactones optiquement pures, mais, à la différence de notre stratégie, elle nécessite d'un nombre global d'étapes plus élevé pour obtenir la lactone désirée.

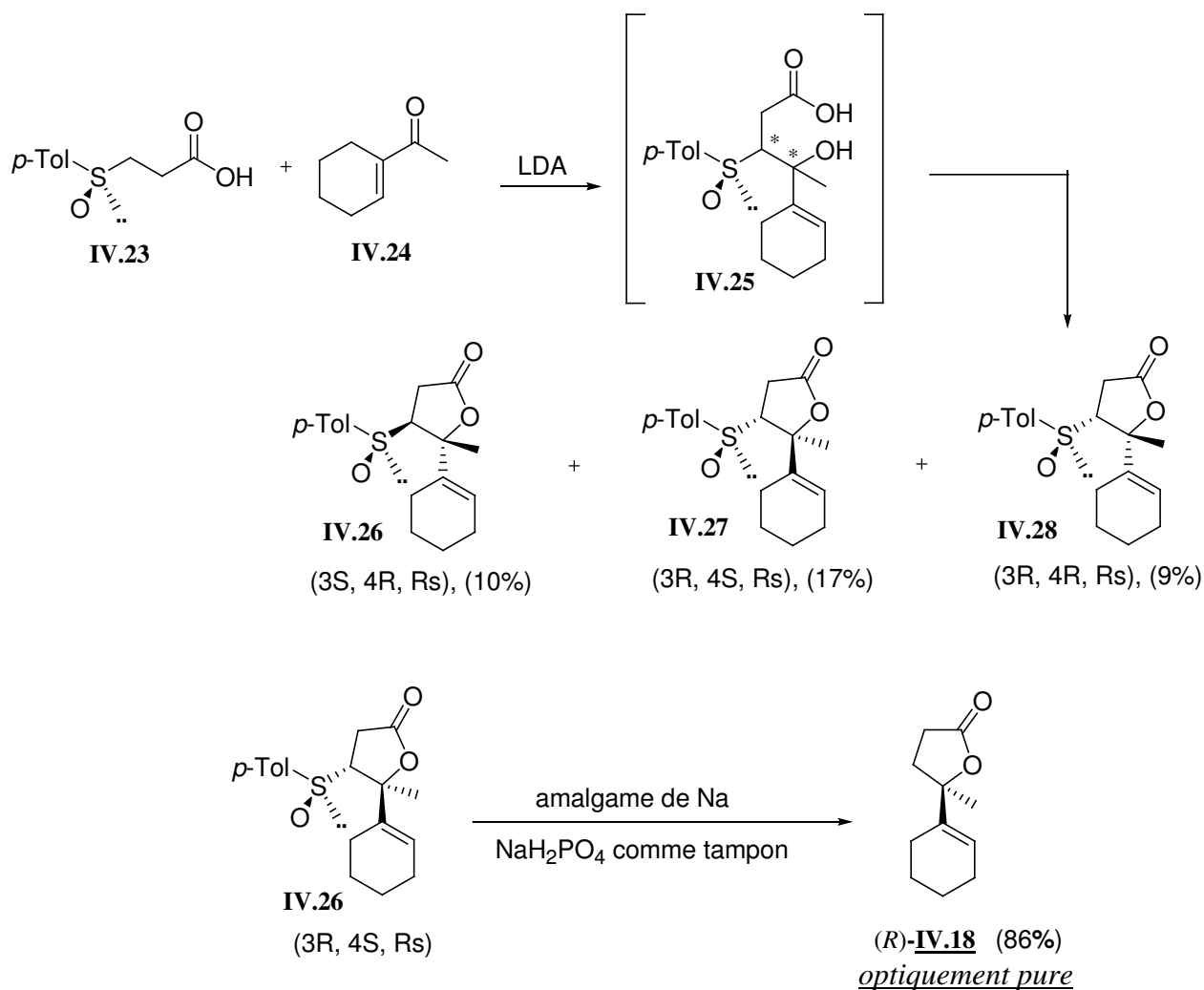


Schéma 4.10 : Synthèse alternative de la lactone allylique **IV.18** optiquement pure.

Pour conclure, notre méthode pour la synthèse de ces lactones nous semble plus efficace et surtout plus flexible que les méthodes que nous venons de voir, car, d'un côté, nous pouvons synthétiser une grande variété des précurseurs d'une façon très simple et dans des conditions assez douces, et d'un autre côté, les rendements obtenus sont globalement satisfaisants.

II. Dichlorométhylénation des lactones allyliques

Avec les lactones en main, nous avons examiné la seconde phase de notre approche des structures polycycliques. En particulier l'étape de dichlorométhylénation suivie d'un réarrangement de Claisen, comme résumé dans le Schéma 4.11 :

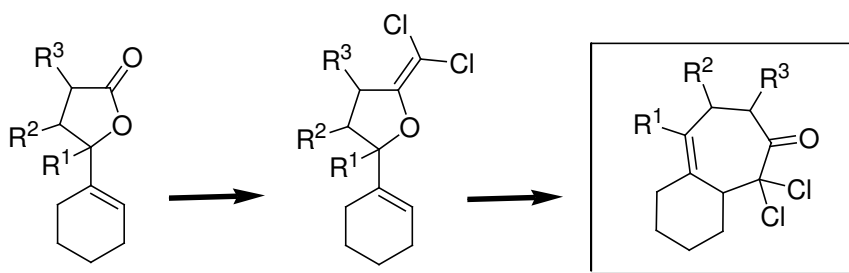


Schéma 4.11 : Approche pour la synthèse de différentes structures bicycliques à partir de dérivés nitrés allyliques.

1- Dichlorométhylénation de composés carbonylés

1a- Principe de la réaction : choix des réactifs

Dans la littérature, il existe plusieurs exemples de dichlorométhylénation de composés carbonylés : aldéhydes, cétones, esters ou lactones.^{104, 105} Cette transformation permet d'introduire un atome de carbone dans la structure des composés de départ.

La plupart de ces méthodes utilisent la triphénylphosphine et le tétrachlorure de carbone comme réactifs de départ (Schéma 4.12).¹⁰⁴ Par cet voie, il est possible d'obtenir, d'une façon très simple, les 1,1-dichlorooléfines désirées (**IV.30**).

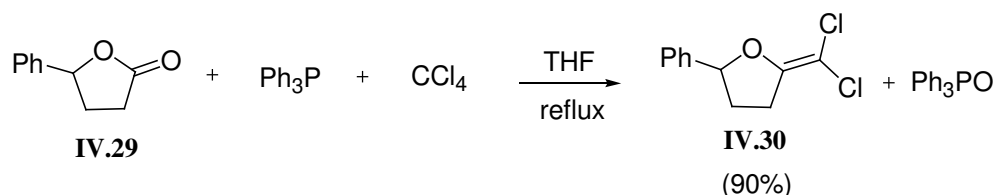


Schéma 4.12 : Processus de dichlorométhylénation de la lactone **IV.29**.

Cette transformation inclut une étape où le mécanisme est de type Wittig (Schéma 4.13). Il faut aussi noter la présence éventuelle de composés dichlorométhylènes **IV.35**, comme produits secondaires de réaction, qui pourraient venir de la réaction de **IV.33** avec la cétone.

104 (a) Lakhrissi, M. ; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5752. (b) Burton, G. ; Elder, J. S. ; Fell, S. C. M. ; Stachulski, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3003. (c) Suda, M. ; Fukushima, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 759. (d) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 801.

105 (a) Bandzouzi, A. ; Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 661. (b) Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 449. (c) Hosomi, A. ; Inaba, M. ; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4727. (d) Savignac, P. ; Petrova, J. ; Dreux, M. ; Coutrot, P. *Synthesis* **1975**, 535. (e) Seyferth, D. ; Marmor, S. *J. Organometallic. Chem* **1973**, 59, 237.

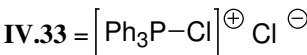


Schéma 4.13 : Mécanisme général de dichlorométhylénation d'une cétone.

La triphénylphosphine peut être remplacée par la tris(diméthylamino)phosphine comme dans le cas de la lactone **IV.36** (Schéma 4.14).^{105a,b}

Les rendements obtenus sont, en général, élevés. Il a été observé que cette approche utilisant la tris(diméthylamino)phosphine est efficace dans le cas de lactones présentant un système bicyclique similaire à la structure de la lactone **IV.36**.

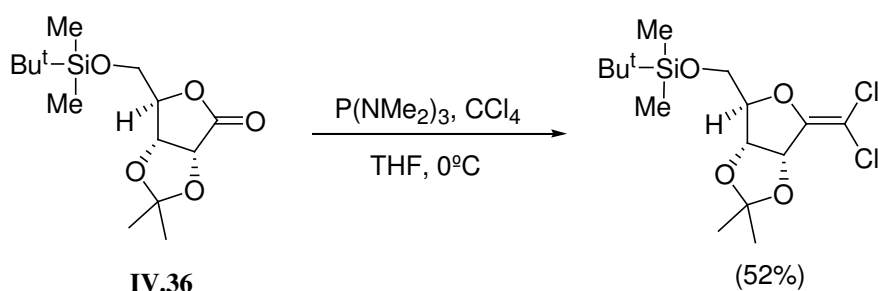


Schéma 4.14 : Dichlorométhylénation de la lactone **IV.36** avec le système $\text{P}(\text{NMe}_2)_3/\text{CCl}_4$.

Le composé **IV.39** a été aussi utilisé pour la dichlorométhylénation d'aldéhydes et de cétones, avec de bons rendements, surtout avec ces dernières (Schéma 4.15).^{105d}

L'espèce **IV.37**, par réaction avec le tétrachlorure de carbone, conduit, *via* l'intermédiaire **IV.38**, à la formation du composé **IV.39**, plus stable. Celui-ci peut donc réagir avec l'aldéhyde ou la cétone pour engendrer la 1,1-dichlorooléfine correspondante **IV.40**.

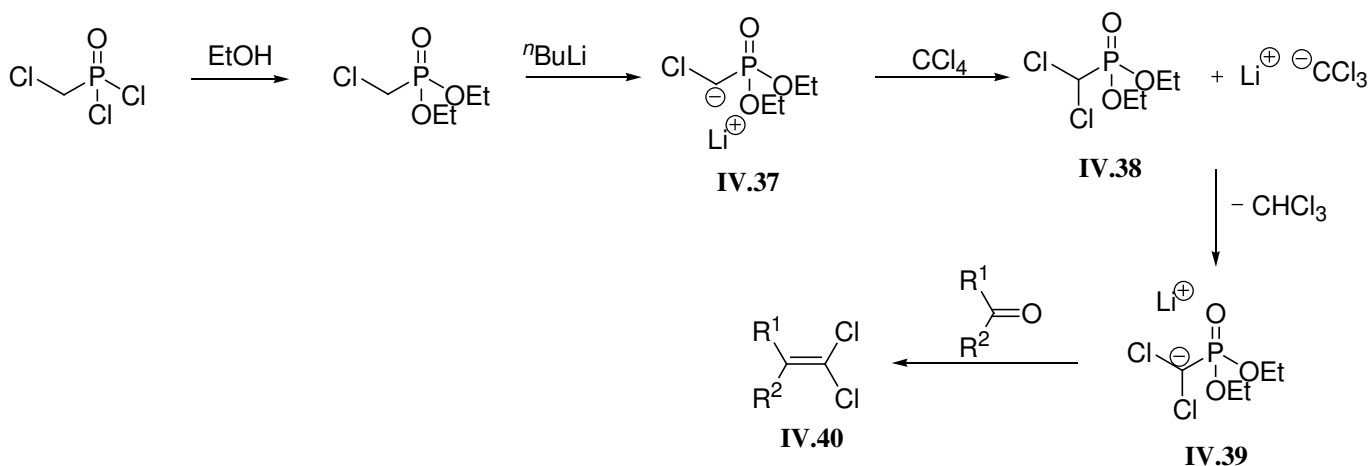


Schéma 4.15 : Dichlorométhylénation par un mécanisme de type Horner-Wadsworth-Emmons.

Une alternative au système triphénylphosphine/tétrachlorure de carbone, où au moins 2 équivalents de triphénylphosphine sont nécessaires, est l'emploi du dichlorométhyltriméthylsilane (**IV.41**).

Ce réactif a été utilisé dans la littérature pour la dichlorométhylénation d'aldéhydes (Schéma 4.16).^{105c}

Le composé **IV.41**, sous l'action d'une base, génère l'anion **IV.42**, qui, en présence de l'aldéhyde **IV.43** fournit le β -hydroxysilane correspondant **IV.44**, lequel est transformé, en milieu acide, en dichloroalcène **IV.45**.

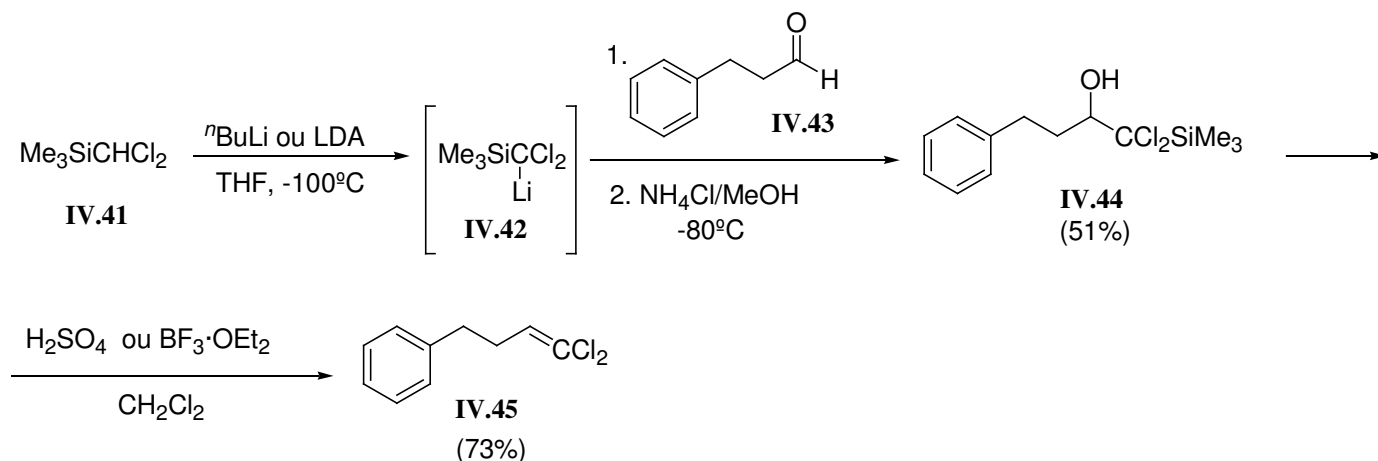


Schéma 4.16 : Dichlorométhylénation de l'aldéhyde **IV.43** par le dichlorométhyltriméthylsilane (**IV.41**).

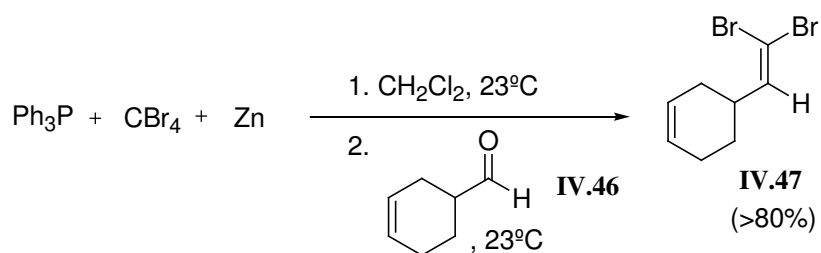
2b- Dibromo- et difluorométhylénation

Il existe aussi la possibilité de transformer des composés carbonylés en 1,1-dibromo et 1,1-difluorooléfines.¹⁰⁶

Par exemple, la dibromométhylénation d'aldéhydes met en jeu le système triphénylphosphine/tétrabromure de carbone (CBr_4).^{106c}

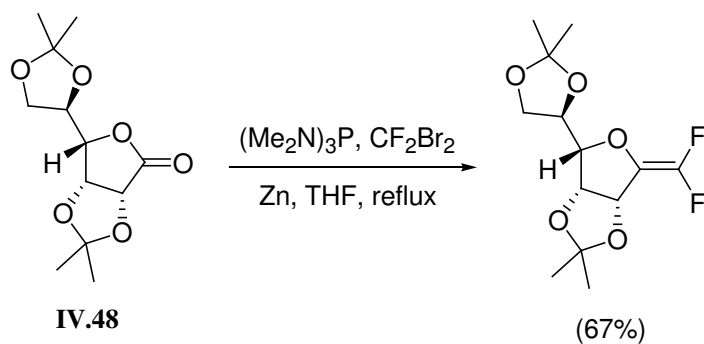
Par cette approche, le mélange triphénylphosphine/tétrabromure de carbone/zinc, réagit avec l'aldéhyde **IV.46**, pour donner la 1,1-dibromooléfine **IV.47** désirée avec un rendement supérieur à 80% (Schéma 4.17).

106 (a) Motherwell, W. B. ; Tozer, M. J.; Ross, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1437. (b) Hayashi, S. ; Nakai, T. ; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1979**, 983. (c) Corey, E. J. ; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.

Schéma 4.17 : Dibromométhylénation de l'aldéhyde **IV.46**.

Pour la fluorométhylénation, nous pouvons trouver plusieurs exemples dans la littérature qui font intervenir comme réactifs la triphénylphosphine, ou la tris(diméthylamino)phosphine, le dibromodifluorométhane (CF_2Br_2) et la poudre de zinc.

Voici un exemple de difluorométhylénation du composé **IV.48** (Schéma 4.18).^{106a,b}

Schéma 4.18 : Difluorométhylénation du composé **IV.48**.

2- Résultats expérimentaux

Nous avons décidé d'étudier le système $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$ pour la dichlorométhylénation des lactones, qui représentait une méthode simple et efficace pour obtenir les 1,1-dichlorooléfines désirées.

Malheureusement, dans notre cas, cette voie a été plus problématique que ce que nous attendions.

Nous avons commencé cette étude par chercher les conditions de réaction idéales pour nos systèmes : le solvant, la température, la proportion des réactifs, en nous basant sur les nombreuses études décrites dans la littérature.¹⁰⁴

Pour cela, nous avons tout d'abord étudié l'influence du solvant et de la température de réaction. Les différents essais pour trouver les meilleures conditions ont été réalisés sur les lactones **IV.14** et **IV.18**, pour des quantités de triphénylphosphine (4 équ.) et de tétrachlorure de carbone (24 équ.) constantes dans tous les cas.^{104a}

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

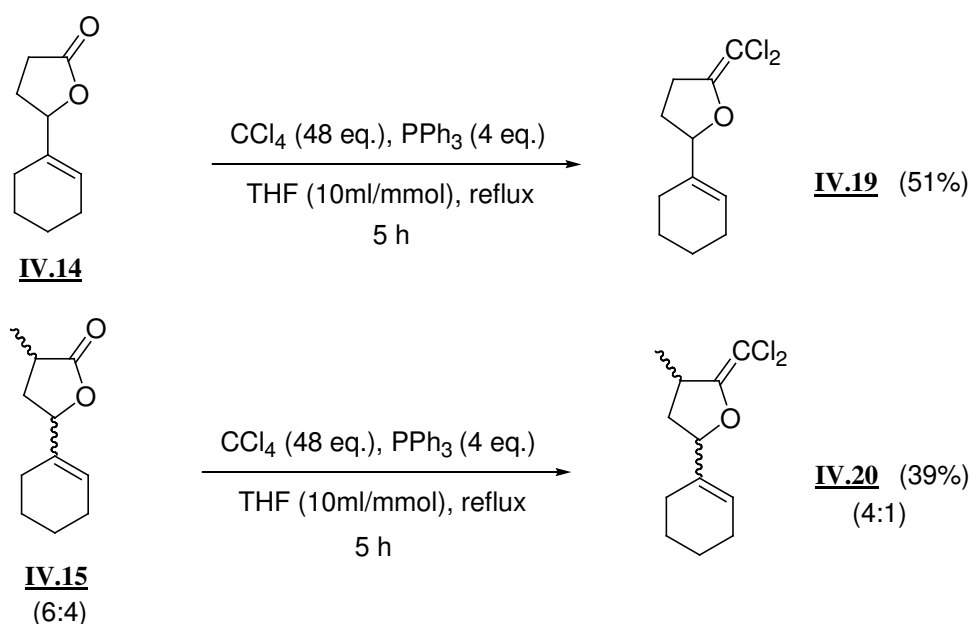
	t. a.	reflux
sans solvant	<i>La réaction n'a pas lieu</i>	rendements bas
CH_3CN (10ml/mmol)	<i>La réaction n'a pas lieu</i>	<i>La réaction n'a pas lieu</i>
THF (10ml/mmol)	<i>La réaction n'a pas lieu</i>	meilleurs rendements

Nous avons obtenu les meilleurs rendements pour la réaction de dichlorométhylénation des lactones **IV.14** et **IV.18**, avec l'utilisation du THF comme solvant.

D'autre part, nous avons observé qu'à température ambiante dans le THF, la réaction était trop lente. Nous avons donc augmenté la température de réaction jusqu'au reflux, ce qui a permis de convertir totalement le produit de départ.

Ayant choisi le solvant (THF) et la température (reflux), nous avons réalisé plusieurs essais pour déterminer la quantité de triphénylphosphine optimale pour ce type de transformation, ainsi que le temps de réaction nécessaire pour compléter la réaction.

Nous avons observé dans tous les cas que nous obtenions les meilleurs rendements avec l'utilisation de quatre équivalents de triphénylphosphine et au bout de cinq heures de réaction. La seule exception concerne la lactone **IV.18**, où nous avons eu besoin de six équivalents de triphénylphosphine et de douze heures de réaction, et même dans ces conditions, la réaction n'est pas terminée (un temps plus long de réaction dégrade la lactone de départ) (Schéma 4.19).



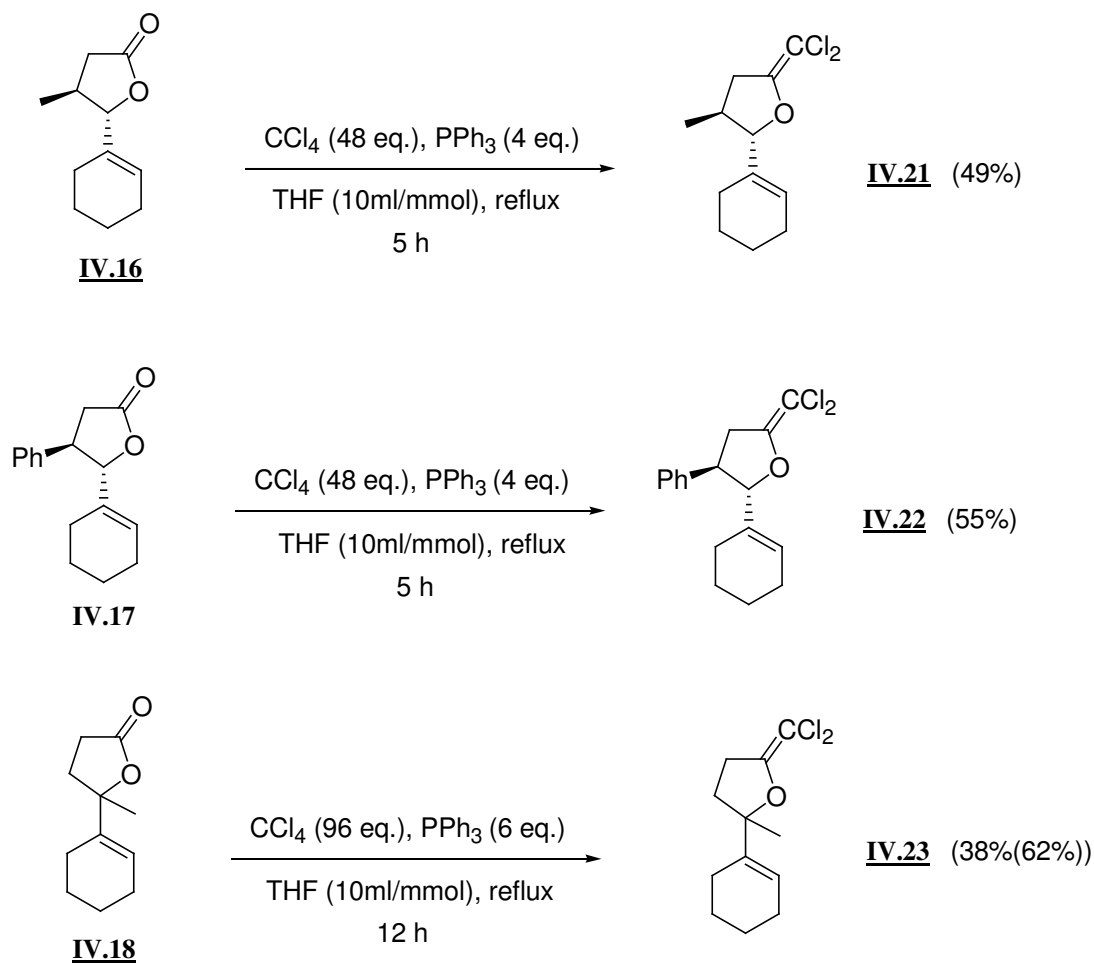


Schéma 4.19 : Dichlorométhylénation des lactones **IV.14-IV.18**.

A ce stade, nous avons également envisagé la possibilité de remplacer le tétrachlorure de carbone par le bromotrichlorométhane (CBrCCl_3), car dans le cas de certaines cétones, ce changement avait conduit à une augmentation du rendement.^{104b} Malheureusement, dans notre cas, la réaction de dichlorométhylénation des lactones utilisant le bromotrichlorométhane n'a pas eu lieu ; nous avons donc récupéré la lactone de départ dans tous les cas.

Malgré tous nos efforts pour trouver les meilleures conditions de réaction pour la dichlorométhylénation des lactones **IV.14-IV.18**, les rendements restent assez faibles. Cela peut s'expliquer pour les raisons suivantes :

- 1) Par une éventuelle hydrolyse des composés dichlorés dans l'étape d'extraction ou pendant leur purification sur colonne de gel de silice.^{104c} Cependant, nous n'avons pas pu isoler du mélange réactionnel les alcools résultants de cette hydrolyse.

Nous avons donc essayé d'éliminer l'étape d'extraction, pour éviter ainsi au maximum une éventuelle hydrolyse des composés dichlorés, mais dans ce cas, la purification sur une colonne de silice du brut est très difficile car celui-ci est sous forme d'une pâte très visqueuse qui reste collée aux parois du ballon. L'autre possibilité était de changer la méthode de purification : distiller au lieu de purifier sur une colonne de gel de silice. Cependant, nous travaillons sur des quantités très petites, et nous n'avons pas réussi à purifier nos produits par distillation.

- 2) Par la formation de composés dichlorométhylènes (**IV.35**, Schéma 4.13). Mais nous n'avons pas pu démontrer l'existence de ces produits secondaires.
- 3) Par une possible dégradation de l'ylure intermédiaire **IV.32** (Schéma 4.13), très réactif, par réaction avec la triphénylphosphine, présent en excès dans le milieu réactionnel, pour donner ainsi le composé **IV.49** inactif (Schéma 4.20).^{104d}

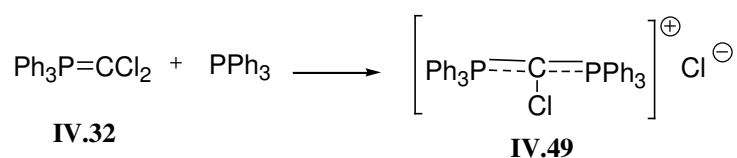


Schéma 4.20 : Possible réactivité de l'ylure intermédiaire **IV.32**.

Pour conclure, nous avons observé, dans tous les cas, l'apparition d'un mélange de produits secondaires qui n'ont pas pu être identifiés.

Malheureusement, par manque de temps, nous n'avons pas pu essayer les autres possibilités décrites précédemment qui auraient pu nous permettre d'obtenir de meilleurs rendements pour la dichlorométhylénation des lactones.

Une autre solution serait de réaliser une dibromométhylénation des lactones au lieu d'une dichlorométhylénation.

Cependant, malgré tous ces problèmes, nous avons réussi à synthétiser les composés dichlorés **IV.19** – **IV.23**, avec des rendements acceptables.

III. Réarrangement de Claisen : formation de cycles à sept chaînons avec une fonction α,α -dichlorocétone

1- Le réarrangement de Claisen

Le réarrangement de Claisen¹⁰⁷ est un réarrangement sigmatropique [3,3] d'allyles vinyloxyliques **IV.50** conduisant à la formation des composés carbonylés γ,δ -insaturés **IV.51** (Schéma 4.21).

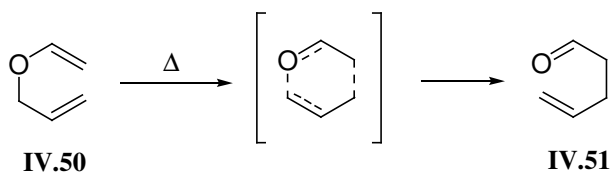


Schéma 4.21 : Principe du réarrangement de Claisen.

Découvert par Rainer Ludwig Claisen en 1912, il est le premier exemple enregistré de réarrangement sigmatropique [3,3].

Le réarrangement de Claisen est un processus concerté et suprafacial, qui présente un état de transition cyclique à six chaînons.

Cette transformation représente une méthode puissante pour la formation de liaisons carbone-carbone, qui est effectuée dans des conditions relativement douces, permettant de synthétiser ainsi des molécules polyfonctionnalisées.

Nous avons voulu chercher dans la littérature des exemples de réarrangement de Claisen où étaient utilisés, comme substrats de départ, des systèmes du type **IV.52** (similaires à nos 1,1-dichlorooléfines **IV.19-IV.23**) pour obtenir ainsi, après réarrangement, des systèmes cycliques à sept chaînons (Schéma 4.22) :

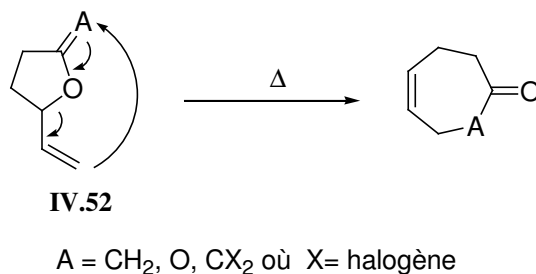


Schéma 4.22 : Formation de cycles à sept chaînons par réarrangement de Claisen.

Nous avons commencé par le cas où $A = CH_2$.

Les premiers travaux dans ce domaine, ont été réalisés sur des dérivés du 2-méthylène-5-vinyltétrahydrofurane **IV.53** différemment substitués (Schéma 4.23).¹⁰⁸ Ces derniers sont en équilibre avec leurs isomères endocycliques dihydrofuranes **IV.54**.

Le composé **IV.53**, soumis à des températures élevées, génère, par réarrangement de Claisen, la cycloheptenone correspondante **IV.55**.

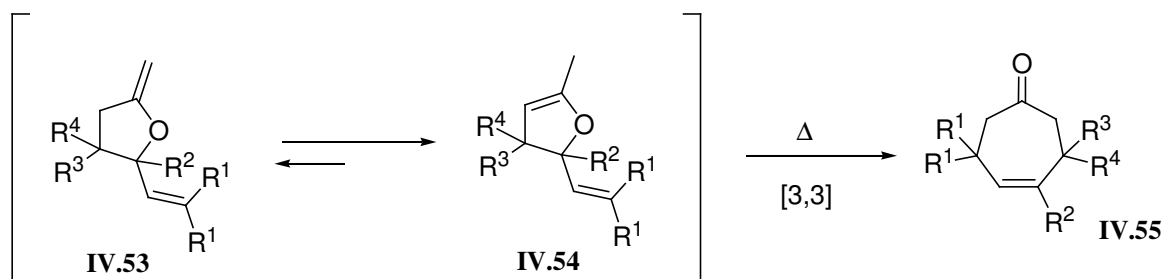


Schéma 4.23 : Formation de cycles à sept chaînons par réarrangement de Claisen de **IV.53**.

En principe le composé **IV.54** pourrait aussi se réarranger pour donner le composé **IV.56**, mais, en raison de différents problèmes stériques existants dans l'état de transition du réarrangement de Claisen, cette transformation n'a pas lieu (Schéma 4.24) :

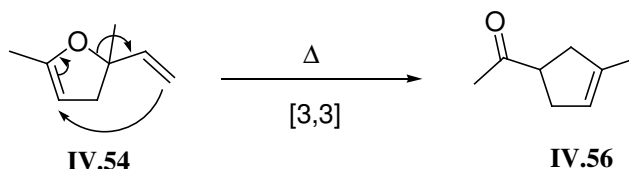


Schéma 4.24 : Eventuel réarrangement de Claisen de **IV.54**.

Takai et *coll.*,^{108a} au cours de l'étude de la réactivité de différents 2-vinyloxolane enol éthers, ont observé que le composé **IV.57**, par réaction avec le triisobutylaluminium génère le 2,2,5-triméthylcyclohept-4-enol **IV.58**, *via* un réarrangement de Claisen suivi d'une étape de réduction (Schéma 4.25).

Par ce même principe, en remplaçant le triisobutylaluminium (TIBAL) par le triméthylaluminium, ils ont obtenu, dans ce cas là, le 1,2,2,5-tetraméthylcyclohept-4-enol **IV.59**.

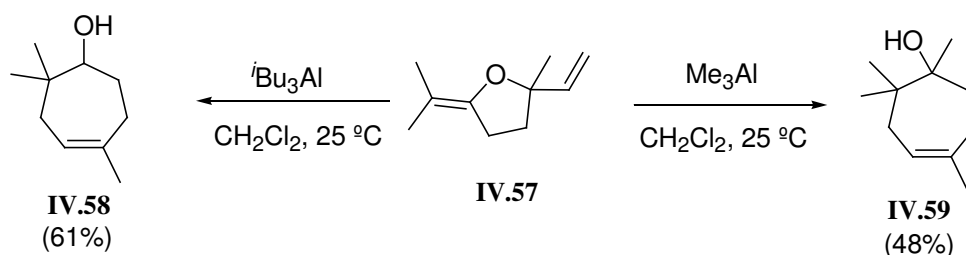


Schéma 4.25 : Réactivité du 2-vinyloxolane enol éther **IV.57**.

Cette stratégie basée sur le réarrangement de Claisen suivie d'une étape de réduction, a été développée par différents auteurs pour synthétiser des pseudo-sucres.¹⁰⁹

Pour cela, ils sont partis du D-glucose, pour former, par différentes voies selon le cas, le diène **IV.60** qui, par réarrangement de Claisen en présence du triisobutylaluminium (TIBAL), a conduit à la formation du carbasucre **IV.61**, ainsi qu'à un petit pourcentage du produit **IV.62**, dérivé d'un processus d'hydroalumination-élimination (Schéma 4.26).^{109a}

108 (a) Mori, I. ; Takai, K. ; Oshima, K. ; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 40, 4013 et références citées. (b) Marvell, E. N. ; Titterington, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2123 et références citées.

109 (a) Jia, C. ; Zhang, Y. ; Zhang, L. *Tetrahedron Asymm.* **2003**, 14, 2195. (b) Sisu, E. ; Sollogoub, M. ; Mallet, J.-M. ; Sinaÿ, P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10189.

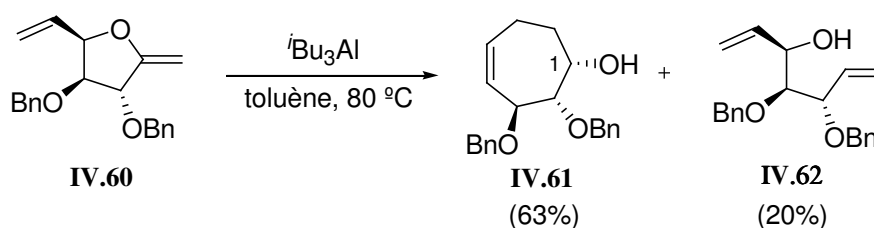


Schéma 4.26 : Synthèse de **IV.61** via un réarrangement de Claisen.

Par cette stratégie, il a été donc possible de synthétiser facilement des carbasucres, analogues à sept chaînons des α -D-glucopyranose et β -D-mannopyranose.^{109b}

Une dernière et belle application du réarrangement de Claisen dans la synthèse de cycles à sept chaînons a été développé par Ovaska et *coll.*,¹¹⁰ dans le but de préparer de structures 5-7-6 polycycliques.

Ainsi, le système 4-alkyn-1-ol **IV.63**, qui possède un groupe triméthylsilyle en position terminale de la triple liaison, subit, en présence d'une quantité substoéchiométrique de MeLi et au reflux du diphenyle éther, une séquence de cyclisation-5-exo/réarrangement de Claisen, pour conduire "one-pot" à la formation du système 5-7-6 tricyclique **IV.65** d'une façon diastéréosélective, avec un rendement de 70% (Schéma 4.27).

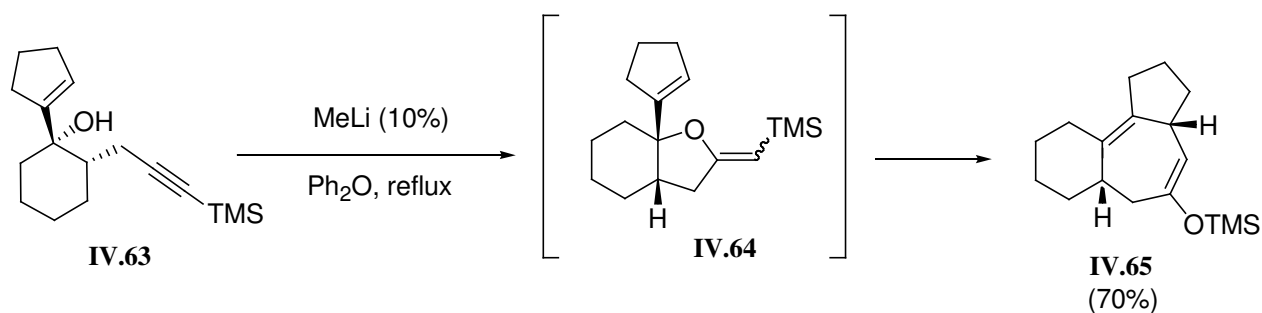


Schéma 4.27 : Formation de la structure 5-7-6 tricycliques **IV.65** via un réarrangement de Claisen.

Les cas où $A = O$.

Nous n'avons pas pu trouver d'exemples de réarrangement de type Claisen de systèmes où $A = O$, pour donner des cycles à sept chaînons (voir Schéma 4.21).

Les exemples de réarrangements d'esters et de lactones que nous avons trouvés dans la littérature, réagissent *via* la forme énolate, laquelle peut être piégée par différentes voies, pour donner ainsi différents composés selon chaque cas : acides carboxyliques γ,δ -insaturés (Ireland-Claisen), ou carboxylates de zinc γ,δ -insaturés (Reformatsky-Claisen), entre autres.¹⁰⁷

Les cas où $A = X_2$ ($X = \text{halogène}$).

A notre connaissance, il existe une seule mention d'un réarrangement de type Claisen pour ce type de substrat, dans le cas d'un système acyclique.

Suda et *coll.*,^{104c} dans le cadre d'une application possible à leurs systèmes dichlorés, ont trouvé que l'allyle 2,2-dichlorovinyle éther (**IV.66**), obtenu à partir du formiate d'allyle par réaction avec la triphénylphosphine et le tétrachlorure de carbone (voir II.1), subit un réarrangement de Claisen au reflux du xylène, pour donner ainsi le 2,2-dichloro-4-pentenal (**IV.67**) (Schéma 4.28).

110 (a) Ovaska, T. V. ; Roses, J. B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2361. (b) Ovaska, T. V. ; Roark, J. L. ; Shoemaker, C. M. ; Bordner, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5705.

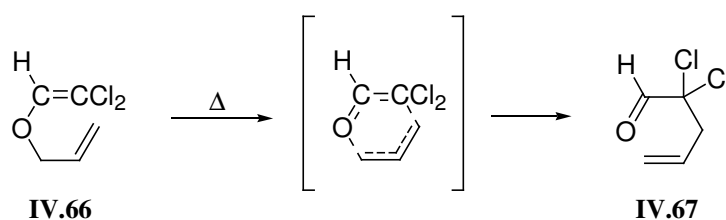


Schéma 4.28 : Réarrangement de Claisen de l'allyle 2,2-dichlorovinyle éther (IV.66).

2- Résultats expérimentaux : obtention de systèmes bicycliques différemment substitués

En nous basant sur les exemples de la littérature décrits précédemment, nous avons voulu tester la possibilité d'effectuer un réarrangement de type Claisen à partir des dérivés dichlorés obtenus auparavant dans la synthèse de systèmes bicycliques (Schéma 4.29).

Nous avons pensé que, par cette stratégie, nous serions alors capables de créer un nouveau cycle à sept chaînons possédant une fonction α -dichlorocétone (IV.68), qui pourrait nous permettre, *a posteriori*, de réaliser de nombreuses transformations.

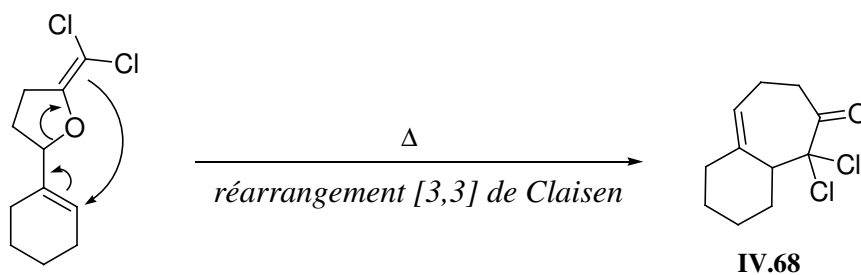
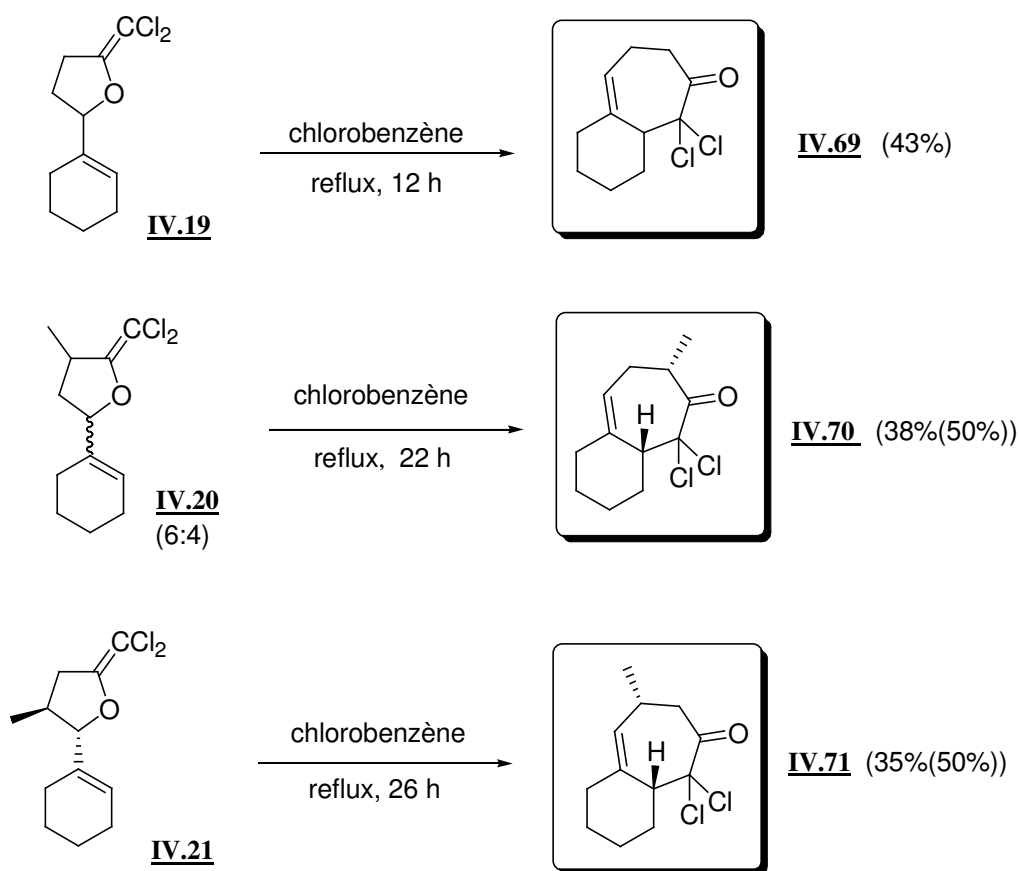


Schéma 4.29 : Stratégie de formation d'un bicyclic IV.68 basée sur le réarrangement de Claisen.

Pour cela, nous avons mis les dérivés chlorés **IV.19-IV.23** au reflux dans différents solvants (*o*-dichlorobenzène à 180°C, chlorobenzène à 130°C, toluène à 110°C) afin de trouver les meilleurs conditions pour le réarrangement.

Pour les composés **IV.19-IV.22**, le solvant qui s'est révélé le meilleur pour le réarrangement en les systèmes bicycliques **IV.69-IV.72** est le chlorobenzène, contrairement au composé **IV.23** qui se dégrade rapidement dans ce solvant. Cependant, l'utilisation du toluène permet de réaliser le réarrangement du dichloré **IV.23** en **IV.73** de façon efficace.

Les composés bicycliques **IV.69-IV.73**, obtenus par réarrangement de Claisen des composés dichlorés **IV.19-IV.23** sont présentés sur le Schéma 4.30 :



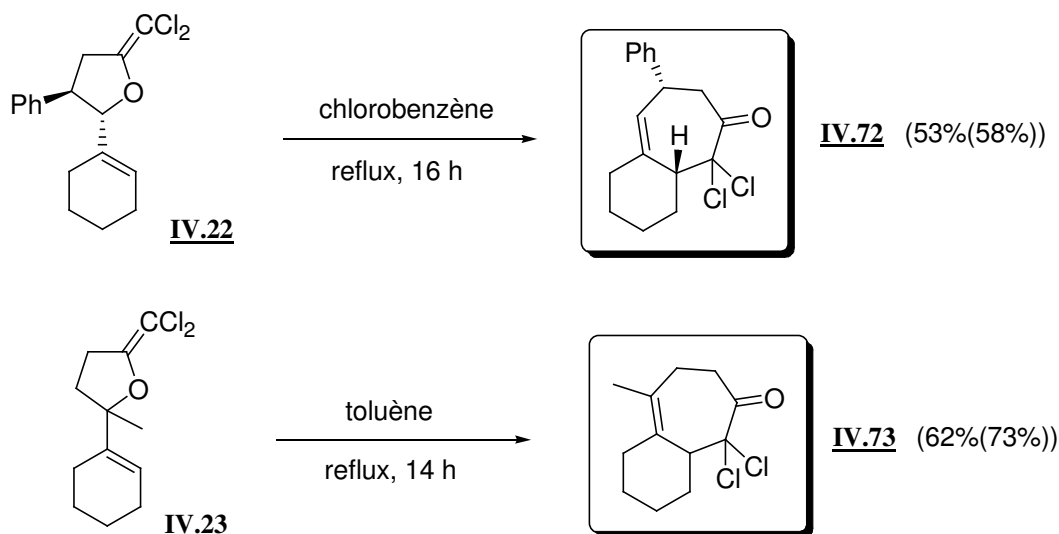


Schéma 4.30 : Synthèse des bicycles **IV.69-IV.73** par réarrangement de Claisen des dichlorés **IV.19-IV.23**.

Le rendement modeste obtenu pour la synthèse du composé **IV.69**, malgré la consommation totale du dérivé chloré de départ **IV.19**, pourrait s'expliquer par une éventuelle dégradation du bicycle **IV.69**, ou même du composé **IV.19**, dans les conditions de réaction. En effet, au cours de la réaction, nous avons observé dans le milieu réactionnel l'apparition de différents produits de dégradation, qui n'ont pas pu être identifiés.

Dans les cas des composés bicycliques **IV.70-IV.73**, nous n'avons pas pu pousser la réaction jusqu'à disparition des dérivés chlorés de départ **IV.20-IV.23**, car nous avons observé que la dégradation des produits de départ et d'arrivé devenait plus importante après un certain nombre d'heures. Nous avons donc arrêté les réactions au moment où le rapport produit d'arrivé et impuretés était le meilleur dans chaque cas.

Dans le cas du composé dichloré **IV.20**, nous avons isolé le composé bicyclique **IV.70** sous forme d'un seul diastéréoisomère, dont la structure a été déterminée par RMN.

Au cours de nos travaux, nous avons essayé d'optimiser les temps de réaction pour chaque cas, mais, malheureusement, nous avons observé une dégradation inévitable des composés. Ce fait explique les rendements moyens que nous avons obtenu dans presque tous les cas.

Une solution à ce problème pourrait être d'effectuer le réarrangement de Claisen des dérivés dichlorés **IV.19-IV.23** dans un four à micro-ondes. Nous pourrions ainsi limiter le temps de réaction, et éviter alors la dégradation des composés ! ! !.

La détermination de la stéréochimie des bicycles **IV.70**, **IV.71** et **IV.72** a été réalisée par différentes analyses de RMN.

Nous venons de montrer ici une voie d'accès facile aux cycles à sept chaîons possédant une fonction α,α -dichlorocétone **IV.69-IV.73**, par un réarrangement de Claisen des composés dichlorés **IV.19-IV.23**. Les rendements des réarrangements sont globalement acceptables, cependant, une optimisation des conditions reste nécessaire.

Cette approche représente une alternative encourageante à la synthèse de systèmes bicycliques 6-7 différemment fonctionnalisés.

3- Méthodes alternatives pour la synthèse de systèmes cycliques à sept chaîons

Dans la littérature, nous avons trouvé de nombreuses méthodes pour la synthèse de structures cycliques à sept chaîons. Nous n'allons exposer qu'un exemple consacré à la formation des composés **IV.74**, qui présentent une certaine similitude avec nos systèmes **IV.69-IV.73** (Schéma 4.31).¹¹¹

111 Föhlisch, B. ; Korfant, H. ; Meining, H. ; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1335 et références citées.

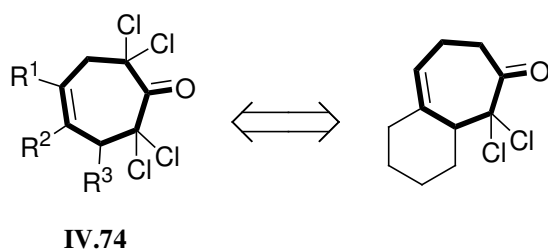
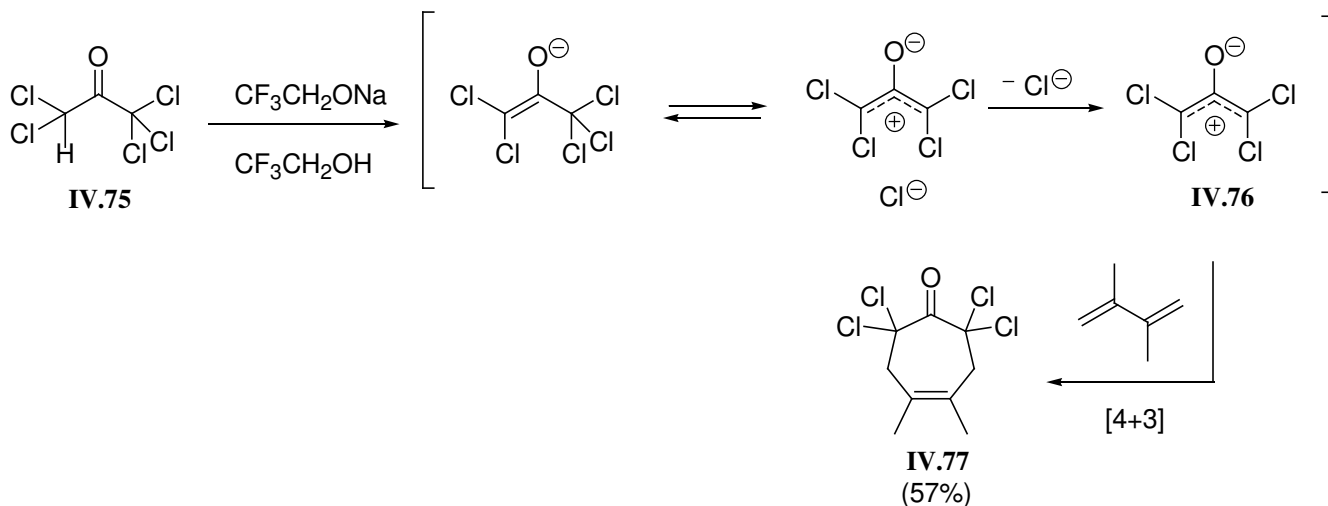


Schéma 4.31 : Systèmes cycliques à sept chaînons.

La synthèse des composés de type **IV.74** (Schéma 4.31), a été étudiée par Föhlisch et coll.¹¹¹ Dans cette approche, l'étape clé est une cycloaddition [4+3] entre l'intermédiaire **IV.76**, provenant de la pentachloroacétone **IV.75** en présence du trifluoroéthoxyde de sodium, avec différents diènes, par exemple, le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène (Schéma 4.32). La cycloheptenone correspondante **IV.77** est ainsi obtenue avec un rendement de 57%.

Schéma 4.32 : Synthèse de **IV.77** par une étape de cycloaddition [4+3].

Une limitation de cette méthode est l'existence, dans certains cas, de produits secondaires provenant de cycloadditions [2+3] entre l'intermédiaire **IV.76** et le diène.

IV. Modifications des systèmes bicycliques α -dichlorocétones

1- La transposition de Favorskii des α,α -dichlorocétones

1a- Principe de la réaction

Cette réaction est appelée transposition de Favorskii, en l'honneur du chimiste russe qui a découvert cette réaction au début du vingtième siècle.¹¹²

Lorsqu'une α -halocétone **IV.78** est traitée avec une base forte, un réarrangement du squelette carboné a lieu, pour conduire à la formation de l'acide carboxylique correspondant **IV.79**. Si la base est un ion alcanolate, le produit final est un ester (Schéma 4.33).

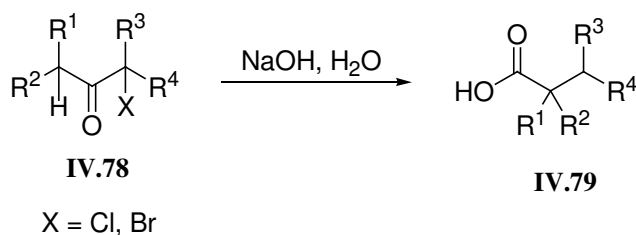


Schéma 4.33 : Principe de la transposition de Favorskii

Le mécanisme le plus communément admis est le suivant (Schéma 4.34) :

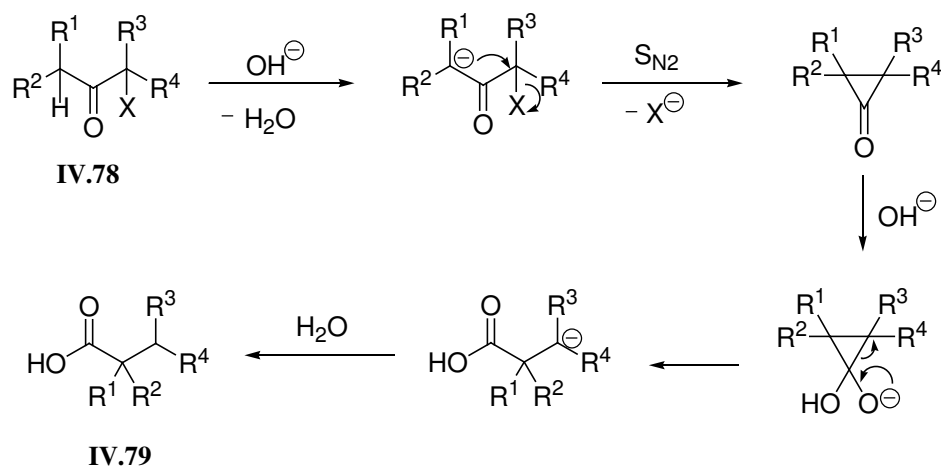


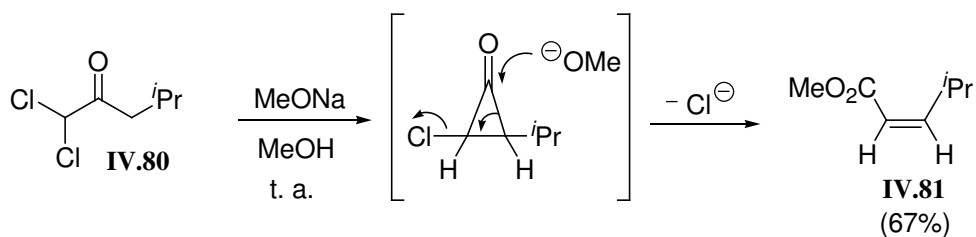
Schéma 4.34 : Mécanisme de la transposition de Favorskii.

Nous avons trouvé dans la littérature quelques exemples de la transposition de Favorskii sur des systèmes α,α -dichlorocétones.¹¹³

Pour illustrer ce cas, nous citerons un exemple pris dans les travaux de De Kimpe et coll.^{113b}

Comme le montre le Schéma 4.35, le composé **IV.80**, par réaction avec le méthanolate de sodium dans le méthanol à température ambiante, conduit à la formation du composé **IV.81**, de configuration *cis*, et avec un rendement de 67%.

113 (a) Verhé, R. ; De Buyck, L. ; De Kimpe, N. ; Kudesia, V. P., Schamp, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1256. (b) Schamp, N. ; De Kimpe, N. ; Coppens, W. *Tetrahedron* **1975**, 31, 2081. (c) Schamp, N. ; Coppens, W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 28, 2697. (d) Favorskii, A. E. *J. Prak. Chem.* **1895**, 555 ; **1895**, 534.

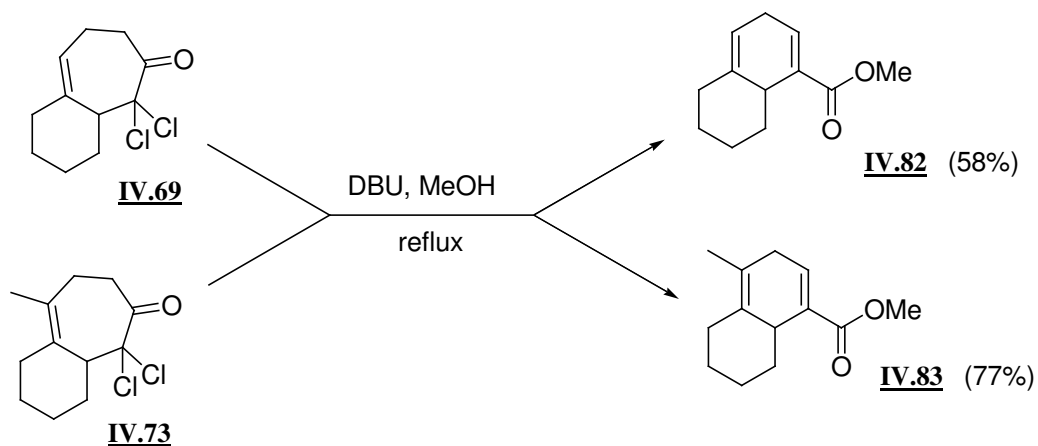
Schéma 4.35 : Transposition de Favorskii du composé **IV.80**.

1b- Résultats expérimentaux

A notre connaissance, il n'existait pas d'exemples de cette transformation sur des cétones α,α -dihalogénés cycliques. Nous avons donc testé le réarrangement sur nos systèmes.

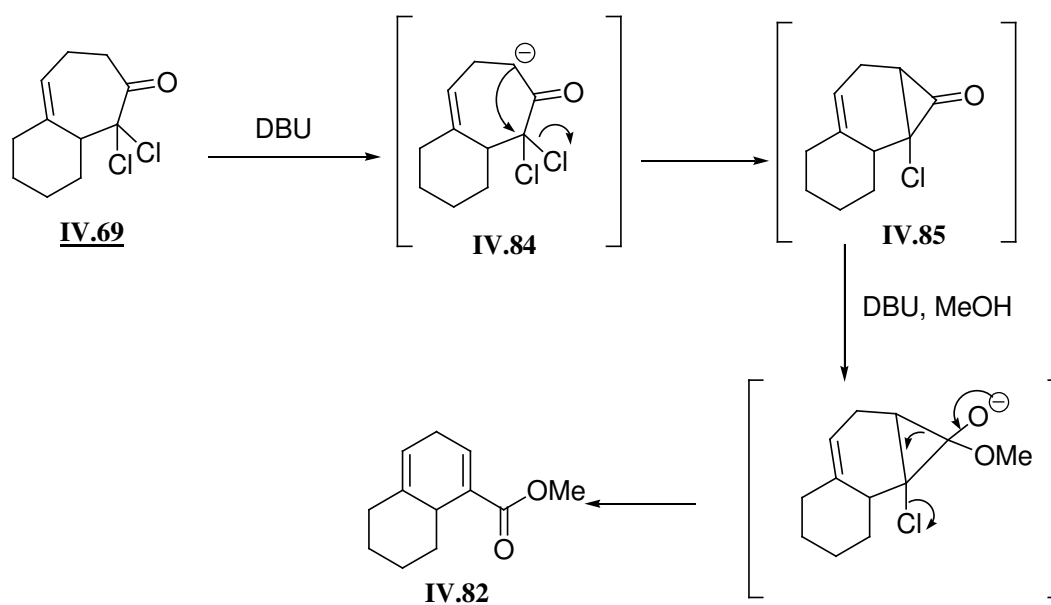
Ainsi, nous avons effectué un premier essai en plaçant le bicyclic **IV.69** au reflux du méthanol et en présence de DBU. Après 30 minutes de réaction, nous avons obtenu l'ester **IV.82**, avec un rendement de 58% (non optimisé).

Parallèlement, nous avons fait réagir le composé **IV.73** dans les mêmes conditions, et après 20 minutes nous avons obtenu le composé bicyclique **IV.83**, avec un rendement de 77% (Schéma 4.36).

Schéma 4.36 : Synthèse des composés bicycliques **IV.82** et **IV.83**.

La formation des composés **IV.82** et **IV.83** peut s'expliquer par le mécanisme décrit sur le Schéma 4.37.

Le composé **IV.69**, par l'action du DBU, conduit à la formation de l'anion **IV.84**, qui, par élimination d'un atome de chlore, génère la cyclopropanone intermédiaire **IV.85**. Celle-ci, par réaction avec le méthanol en présence du DBU, conduit à la formation du composé **IV.82**, avec perte d'un chlorure.

Schéma 4.37 : Mécanisme proposé pour la formation de **IV.82**.

Faute de temps, nous n'avons pas pu réaliser cette transformation pour l'ensemble des composés obtenus précédemment (**IV.69-IV.73**), mais néanmoins, nous avons démontré la possibilité de synthétiser d'une façon très simple ce type de composés (**IV.82** et **IV.83**).

Une caractéristique très importante des composés **IV.82** et **IV.83** est la localisation des deux doubles liaisons du cycle par rapport au groupe ester, car celle-ci diffère de celle observée habituellement suite à une réduction de Birch.^{114b}

Selon Birch, la réduction de composés aromatiques comportant des groupements électro-attracteurs, comme un acide carboxylique, conduit à la formation de systèmes avec les doubles liaisons décalés de façon à permettre la stabilisation de l'anion intermédiaire.

Cette régiochimie est illustrée par une transformation décrite par Marquet et coll.,^{114a} lors de l'étude de la synthèse de différents modèles de l'amiclenomycine (Schéma 4.38).

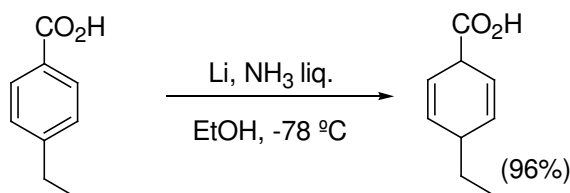


Schéma 4.38 : Exemple de la réduction de Birch.

114 (a) Mann, S. ; Carillon, S. ; Harvey, D. M. ; Breyne, O. ; Duhayon, C. ; Hamon, L. ; Marquet, A. . *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 736. (b) Birch, A. J. *Quart. Rev. (London)* **1950**, 4, 69.

2- Réduction des atomes de chlore

En parallèle, nous avons voulu savoir s'il était possible de réduire les atomes de chlore de façon sélective, et de former ainsi des composés différemment fonctionnalisés.

Pour cela, nous avons voulu enlever, dans un premier temps, un seul atome de chlore du composé **IV.69** pour former le dérivé α -chlorocétone **IV.86**, en utilisant le zinc en poudre dans l'acide acétique (comme source de protons), dans des conditions douces (Schéma 4.39).¹¹⁵

Nous avons isolé le composé **IV.86** avec un rendement de 63%. Nous avons aussi observé des traces du produit dérivé de la double réduction.

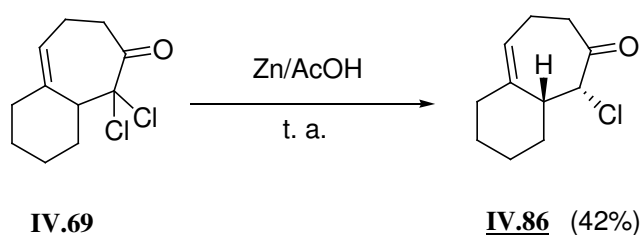


Schéma 4.39 : Réduction d'un atome de chlore du composé **IV.69**.

Si nous chauffons à reflux le composé **IV.69** en présence de zinc en poudre et d'acide acétique, nous obtenons le composé correspondant à la double réduction **IV.87** avec un rendement de 77% (Schéma 4.40).

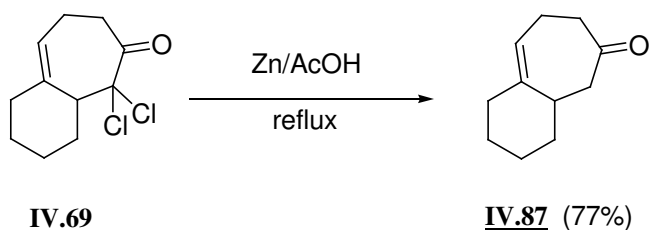


Schéma 4.40 : Réduction des atomes de chlore du composé **IV.69**.

Ainsi, nous avons démontré la possibilité de réduire les atomes de chlore d'une façon sélective, sans réduire les autres fonctions présentes dans la structure, comme la cétone ou la double liaison.

L'obtention du composé α -chlorocétone **IV.86** nous permet d'envisager plusieurs applications, par substitution de l'atome de chlore par un nucléophile ; notamment il pourrait nous conduire à la formation du xanthate correspondant et nous permettre ainsi d'utiliser ces systèmes en chimie radicalaire.

V. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous venons de montrer une voie efficace de synthèse de composés bicycliques 6-7 avec un groupe α,α -dichlorocétone.

Nous avons montré une application de la transformation de Favorskii à ces systèmes bicycliques, obtenant ainsi des dérivés difficiles à synthétiser par d'autres méthodes, notamment par la réduction de Birch.

La réduction d'un atome de chlore ouvre de nombreuses possibilités synthétiques grâce à la substitution du chlore par divers nucléophiles.

L'utilisation d'autres types de précurseurs nitrés, avec d'autres systèmes cycliques, permettrait aussi l'obtention de systèmes bicycliques 5-7 et tricycliques 5-7-6 fonctionnalisés (Schéma 4.41).

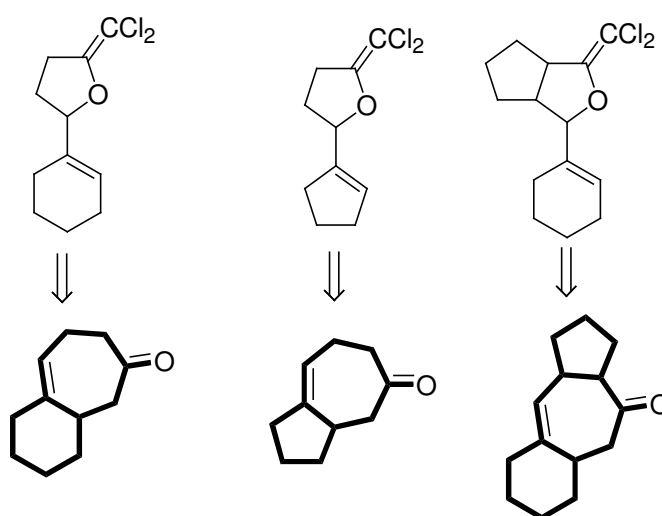


Schéma 4.41 : Différents types de systèmes polycycliques.

Cela est particulièrement important car il existe un grand nombre de produits naturels, comme certains sesquiterpènes, qui présentent, dans leur structure, ce type de systèmes (Schéma 4.42).¹¹⁶

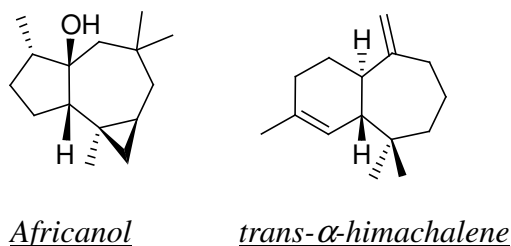


Schéma 4.42 : Produits naturels avec ce type de systèmes.

Il est aussi envisageable d'effectuer une élimination de chlorure d'hydrogène du composé **IV.86**, pour former ainsi un diène, lequel pourrait être utilisé dans des réactions de Diels-Alder.

Cependant, il reste à améliorer l'étape des dichlorométhylénation de lactones, facilement obtenues par la chimie des dérivés nitrés.

D'autre part, nous envisageons aussi la réalisation des réarrangements de Claisen dans un four à micro-ondes, car, en diminuant les temps de réaction, nous pourrions ainsi diminuer les éventuelles dégradations des produits.

Pour finir, au cours de nos travaux de thèse, nous n'avons pas eu le temps d'améliorer et de développer cette nouvelle approche mais, néanmoins, nous avons ouvert une porte à de nombreuses applications en synthèse organique.

Partie Expérimentale

Généralités

Abréviations

- Unités :

°C	degré Celsius
g, mg	gramme, milligramme
l, ml	litre, millilitre
mol, mmol	mole, millimole
cm	centimètre
eq.	équivalent
sat.	saturé
m/z	unité de masse par charge élémentaire
ppm	partie par million
Hz, MHZ	hertz, mégahertz

- Groupement et molécules chimiques :

Ac	groupement acétyle
Ar	groupement aryle
Et	groupement éthyle
Me	groupement méthyle
Ph	groupement phényle
AIBN	α,α -azo-bis-isobutyronitrile
DLP	peroxyde de lauroyle
CDCl ₃	chloroforme deutérié
CCl ₄	tétrachlorure de carbone
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide

- **Autres abréviations :**

s	singulet
d	doublet
t	triplet
q	quadruplet
m	multiplet
s br	singulet large
d br	doublet large
t br	triplet large
RMN	résonance magnétique nucléaire
δ	déplacement chimique
J	constante de couplage
COSY	séquence de RMN 2D utilisée pour la corrélation proton/ proton
HMQC	séquence de RMN 2D utilisée pour la corrélation proton/ carbone à courte distance
NOESY	séquence de RMN ^1H 2D avec effet nucléaire Overhauser
IC	ionisation chimique
M	masse molaire
PF	point de fusion
PB	point d'ébullition
HMRS	masse de haute résolution

Purification des solvants

- **Solvants :**

acétone	commercial (SDS)
acétonitrile	commercial (SDS)
acétate d'éthyle	commercial (SDS)
chlorobenzène	commercial (SDS)
dichlorométhane	distillation sur hydrure de calcium

diéthyl éther	distillation sur sodium, avec la benzophénone pour indicateur
<i>o</i> -dichlorobenzène	commercial (SDS)
éthanol	commercial (SDS)
éther de pétrole	commercial (SDS)
méthanol	commercial (SDS)
pentane	commercial (SDS)
tétrahydrofurane	distillation sur sodium, avec la benzophénone pour indicateur
toluène	distillation sur hydrure de calcium

Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice sur aluminium 60F₂₅₄ (SDS), et la visualisation a lieu sous lumière ultraviolette. Les plaques sont ensuite révélées avec une solution révélateur d'anisaldéhyde, puis chauffées à haute température avec un pistolet à décapage.

Solution révélateur d'anisaldéhyde : solution de 7.4 ml d'anisaldéhyde, 383 ml d'éthanol, 10 ml d'acide sulfurique et 3 ml d'acide acétique.

Appareillage d'analyse utilisé

Les spectres de RMN ont été réalisés en solution dans le chloroforme deutérié sur des appareils de type Bruker AM 400 (400 MHz).

En RMN de proton (RMN ¹H) les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constantes de couplages (J) sont donnés en hertz (Hz).

Les attributions des signaux sont confirmés par expériences de double irradiation (COSY, HMQC, NOESY).

En RMN de carbone (RMN ^{13}C) les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) en prenant la raie centrale du chloroforme deutérié ($\delta = 77.14$ ppm) comme référence interne.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer FT 1600, en utilisant une cuve de chlorure de calcium et en solution dans du tétrachlorure de carbone. Les valeurs des nombres d'onde des bandes d'absorption (ν) sont exprimés en cm^{-1} .

Les analyses de masse ont été réalisés par un spectromètre Hewlett-Packard HP 5989 avec couplage GC/MS avec un chromatographe Hewlett-Packard HP 5890 (IC à l'ammoniaque), à l'Ecole Polytechnique.

Les masses sont exprimés en unité de masse par charge élémentaire (m/z).

Les spectres de masse de haute résolution (HMRS) ont été enregistrés sur des spectromètres de type JEOL JMS-GCmate II, GC/MS, à l'Ecole Polytechnique.

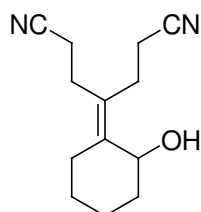
Les point de fusion ont été mesurés avec une platine chauffante Reichert, sous microscope, et ne sont pas corrigés.

La dénomination des composés a été déterminée selon la nomenclature IUPAC par le logiciel Autonom 1.1 (Beilstein Institut).

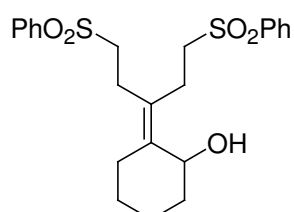
Récapitulatif des molécules citées en partie expérimentale

Les numéros de page renvoient au mode opératoire et à la description.

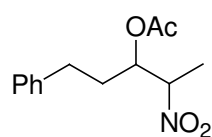
Chapitre 2



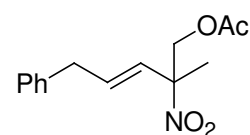
II.41 p191



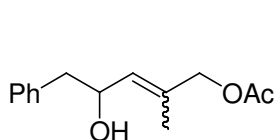
II.42 p192



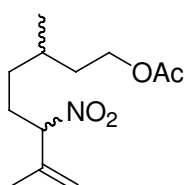
II.43 p193



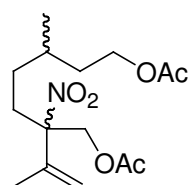
II.44 p195



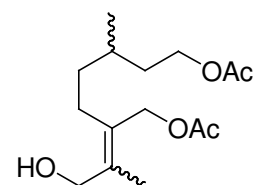
II.45 p196



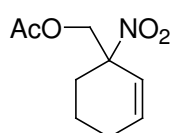
II.47 p199



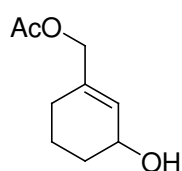
II.48 p200



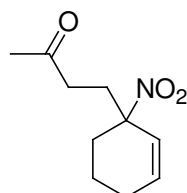
II.49 p202



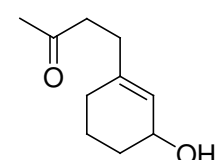
II.50 p203



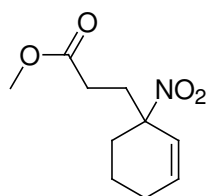
II.51 p204



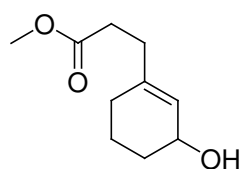
II.52 p206



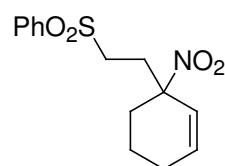
II.53 p207



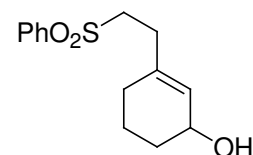
II.54 p208



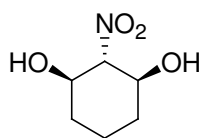
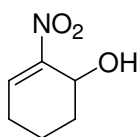
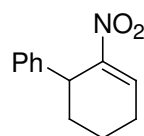
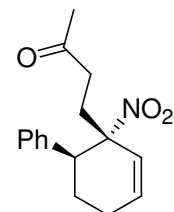
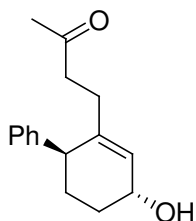
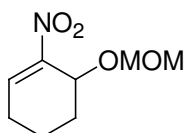
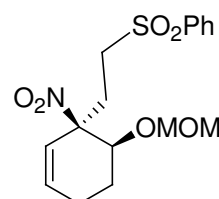
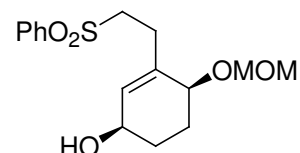
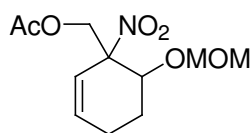
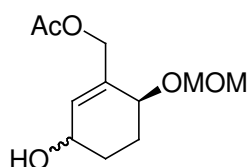
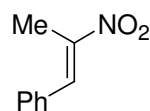
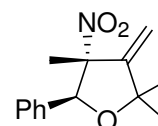
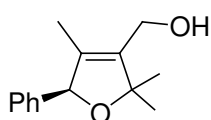
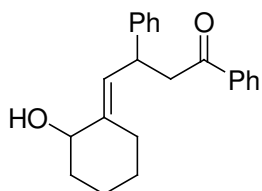
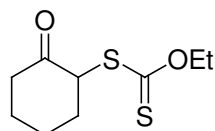
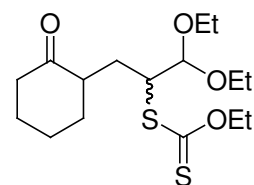
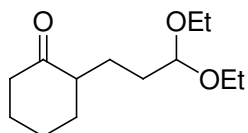
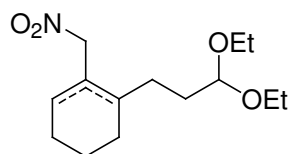
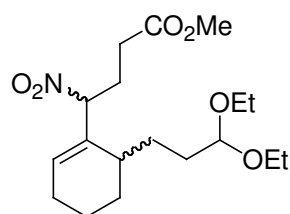
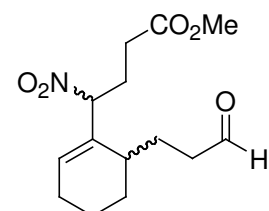
II.55 p209

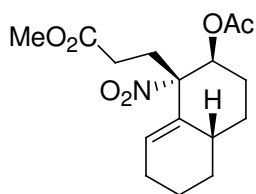
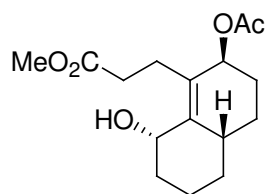


II.56 p210

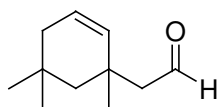
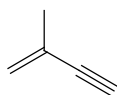
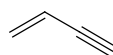
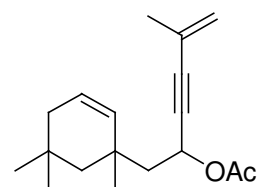
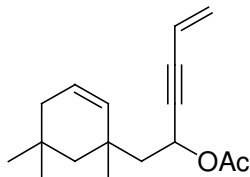
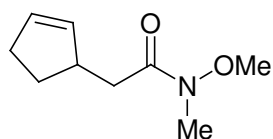
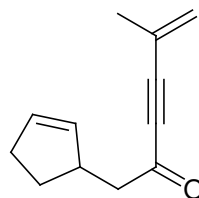
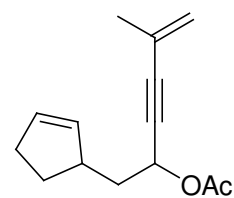
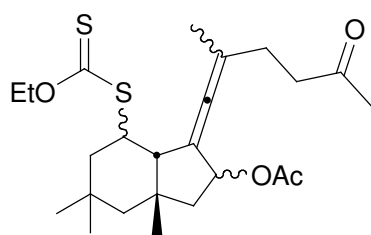
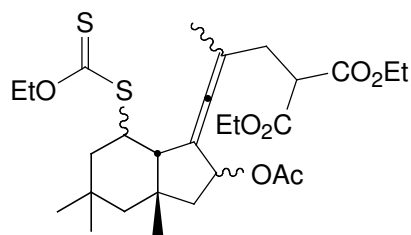
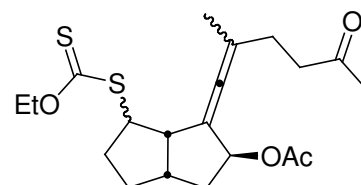


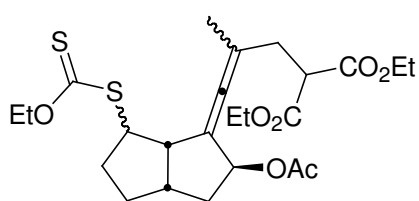
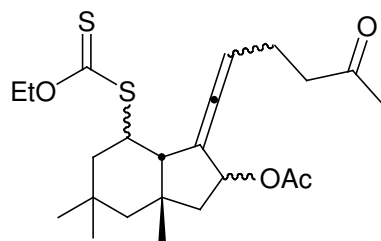
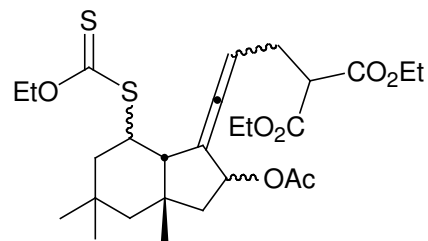
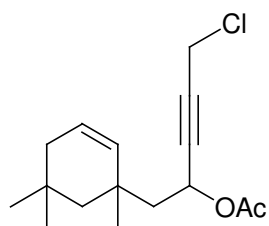
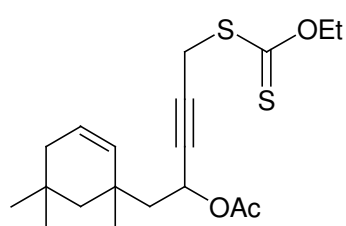
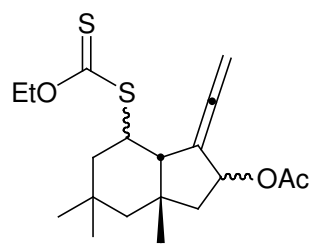
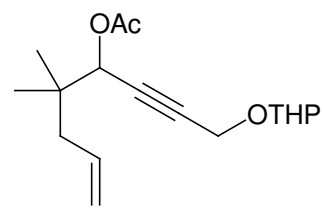
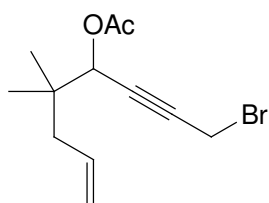
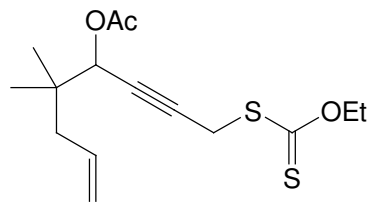
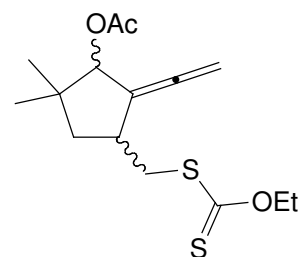
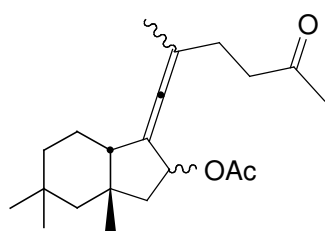
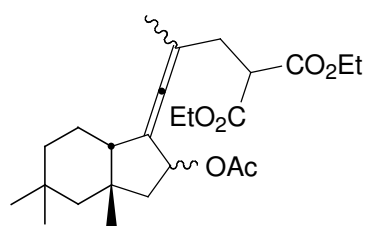
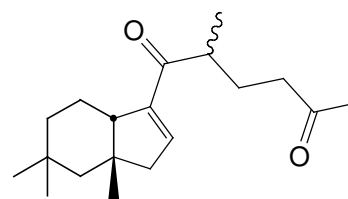
II.57 p211

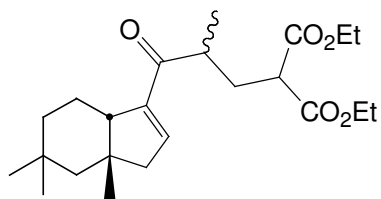
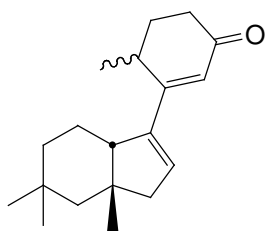
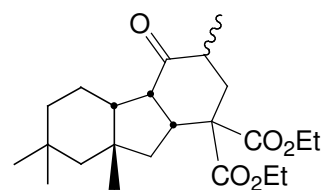
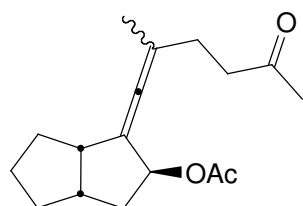
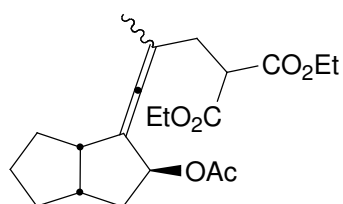
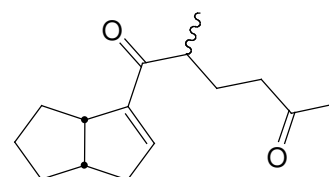
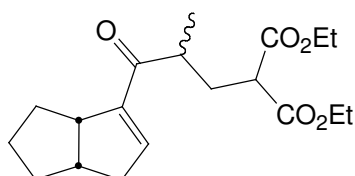
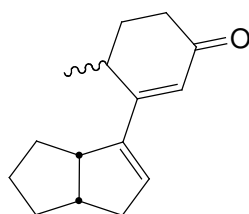
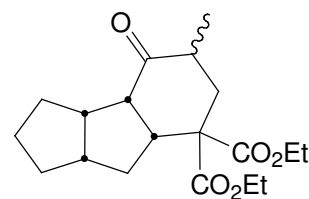
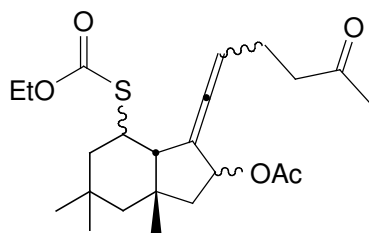
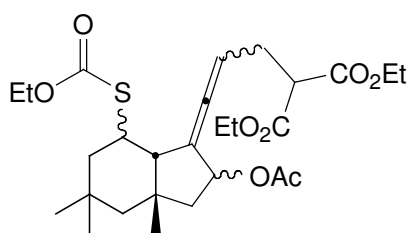
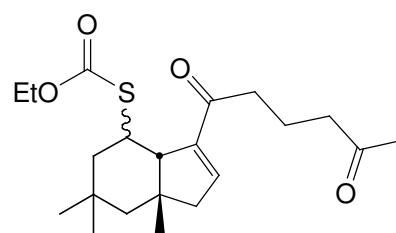
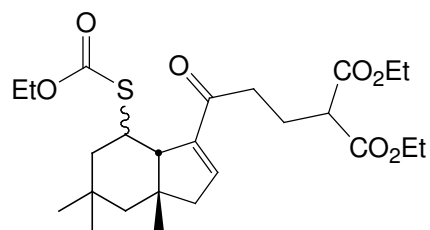
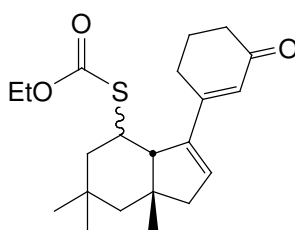
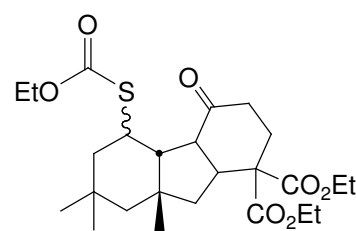
**II.58** p213**II.59** p213**II.61** p214-215**II.62** p216**II.63** p218**II.64** p219**II.65** p220**II.66** p221**II.67** p223**II.68** p224**II.69** p226**II.70** p227**II.71** p228**II.73** p229**II.74** p230**II.75** p232**II.76** p233**II.77** p234**II.78** p236**II.79** p238

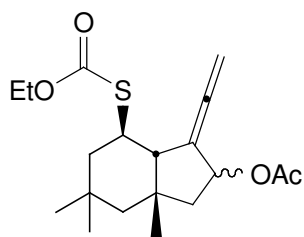
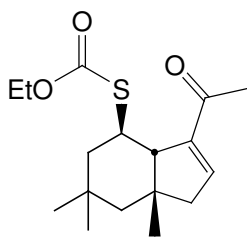
**II.80** p239**II.81** p241

Chapitre 3

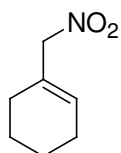
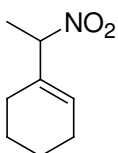
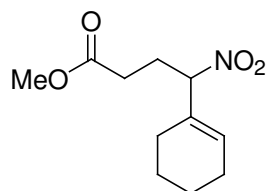
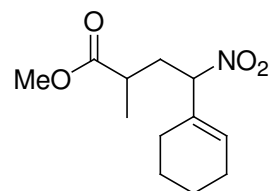
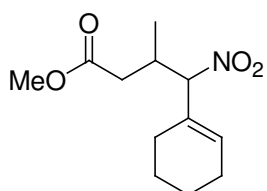
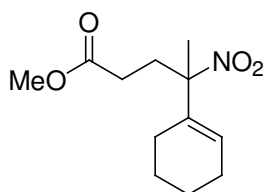
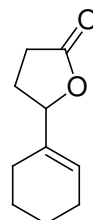
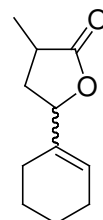
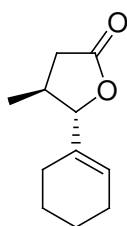
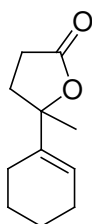
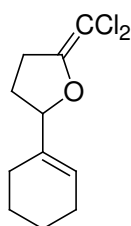
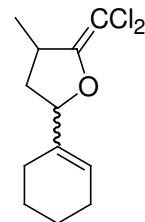
**III.49** p243**III.50** p244**III.51** p245**III.54** p246**III.55** p247**III.56** p249**III.57** p250**III.58** p251**III.60** p253**III.62** p254**III.63** p256

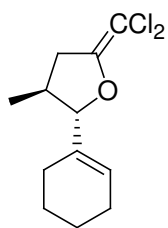
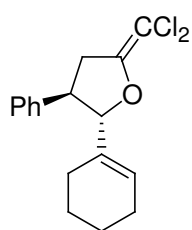
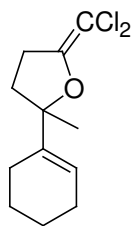
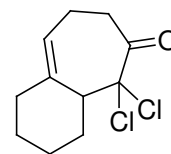
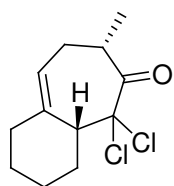
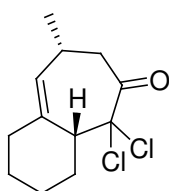
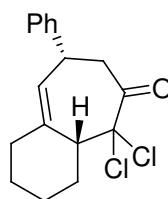
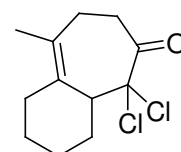
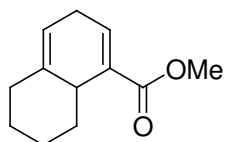
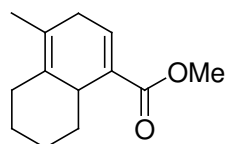
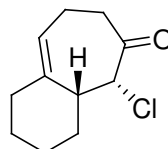
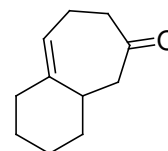
**III.64** p257**III.65** p259**III.66** p260**III.67** p262**III.68** p262**III.69** p265**III.71** p266**III.72** p266**III.73** p266**III.74** p270**III.75** p271**III.76** p273**III.77** p274

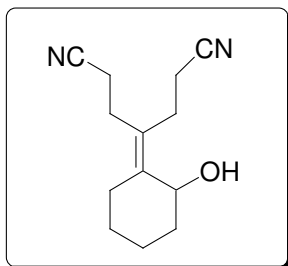
**III.78** p276**III.79** p277**III.80** p279**III.81** p280**III.82** p282**III.83** p283**III.84** p285**III.85** p286**III.86** p288**III.87** p289**III.88** p291**III.89** p292**III.90** p294**III.91** p295**III.92** p296

**III.93** p297**III.94** p299

Chapitre 4

**IV.07** p301**IV.08** p302**IV.09** p303**IV.10** p304**IV.11** p305**IV.13** p307**IV.14** p308**IV.15** p309**IV.16** p310**IV.18** p312**IV.13** p319**IV.20** p314

**IV.21** p315**IV.22** p317**IV.23** p318**IV.69** p319**IV.70** p321**IV.71** p322**IV.72** p323**IV.73** p325**IV.82** p326**IV.83** p327**IV.86** p328**IV.87** p329

Chapitre 2 : Réarrangement [2,3] sigmatropique des nitrés allyliques en alcools allyliques**4-(2-Hydroxy-cyclohexylidene)-heptanedinitrile****II.41**

Réaction: Un mélange de **II.39** (100 mg, 0.405 mmol, 1 eq.) et de DABCO (68 mg, 0.607 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 40 minutes. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 80 mg de **II.41** (rendement : 91%).

 $C_{13}H_{18}N_2O$ $M = 218.14 \text{ g mol}^{-1}$ **Produit :**huile jaune

RMN 1H (δ , ppm) : 4.72 (s br, 1H, CHO); 2.61-2.21 (m, 10H, 5CH₂); 2.02-1.25 (m, 6H, 3CH₂).
(CDCl₃, 400 MHz)

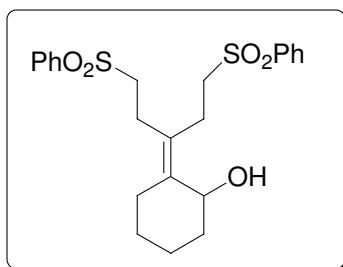
RMN ^{13}C (δ , ppm) : 142.9 (Cq.); 124.8 (Cq.); 120.0 (Cq.); 119.2 (Cq.); 65.8 (CHO); 34.1 (CH₂); 27.7 (CH₂); 27.2 (CH₂); 26.8 (CH₂); 25.5 (CH₂); 19.3 (CH₂); 17.3 (CH₂); 16.8 (CH₂).
(CDCl₃, 100 MHz)

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 3559 (C-OH); 2246 (CN).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 236$; $[\text{MH}]^+ = 219$; $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 201$.

HMRS (IE) calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 218.1419; trouvé 218.1417.

2-[3-Benzenesulfonyl-1-(2-benzenesulfonyl-ethyl)-propylidene]-cyclohexanol



II.42

Réaction: Un mélange de **II.40** (82 mg, 0.172 mmol, 1 eq.) et de DABCO (29 mg, 0.258 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 40 minutes. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 58 mg de **II.42** (rendement : 75%).

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{S}_2\text{O}_5$ $M = 448.14 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : solide jaune

RMN ^1H (δ , ppm) : 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH=); 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH=); 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2CH=); 4.61 (s br, 1H, CH-OH); 3.22-2.97 (m, 4H, 2CH₂); 2.71-2.29 (m, 4H, 2CH₂); 2.17-1.03 (m, 8H, 4CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 141.14 (Cq.) ; 138.94 (Cq.) ; 138.70 (Cq.) ; 133.89 (CH=) ; 129.39 (2CH=) ; 127.48 (2CH=) ; 123.96 (Cq.) ; 65.75 (CH-OH); 54.96 (CH₂); 54.81 (CH₂); 34.09 (CH₂); 27.21 (CH₂); 25.31 (CH₂); 24.63 (CH₂); 24.22 (CH₂); 19.75 (CH₂).

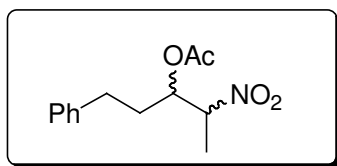
IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 3547 (C-OH); 1321 (C-SO₂); 1151 (C-SO₂).

PF (° C) : 114-116

SM (IC, NH₃), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 466$; $[\text{MH}]^+ = 449$; $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 431$.

HMRS (IE) calc. pour C₂₃H₂₈S₂O₅ 448.1378; trouvé 448.1377.

Acetic acid 1-nitromethyl-3-phenyl-propyl ester⁶⁰



II.43

Réaction: Un mélange de 3-phenyl-propionaldéhyde (1.96 ml, 0.015 mol, 1 eq.), de nitroéthane (5.39 ml, 0.075 mol, 5 eq.) et de triéthylamine (0.14 ml) est agité pendant 1 heure à

température ambiante. Le mélange est versé dans une solution d'acide citrique et est extrait au dichlorométhane. Après séchage de la phase organique sur Na_2SO_4 , filtration et évaporation sous vide du solvant et de l'excès de nitrométhane, le résidu est repris dans du dichlorométhane (30 ml) sous atmosphère inerte, et on y ajoute de l'anhydride acétique (4.25 ml, 0.045 mol, 3 eq.) et du DMAP (183 mg, 1.5 mmol, 10%) à 0°C. On laisse agiter pendant 3 heures. L'excès d'anhydride acétique est détruit par addition de méthanol. Puis le mélange réactionnel est lavé avec une solution sat. de NaHCO_3 et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau. Après séchage sur Na_2SO_4 , filtration et évaporation sous vide des solvants, on obtient 2.6 g de **II.43** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) (rendement : 70%). Le résidu est utilisé sans autre purification.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $M = 251.12 \text{ g mol}^{-1}$

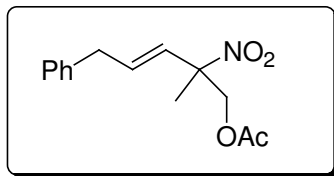
Produit : huile jaune

RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères : 7.36-7.20 (massif, 5H); 5.38 (m, 1H, CHO); 4.76 (m, 1H, CHN); 2.71 (m, 2H, CH_2); 2.12 et 2.09 (s, 3H, CH_3); 1.99 (m, 2H CH_2) ; 1.58, 1.56 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères : 170.0, 169.4 (CO); 140.3, 140.2 (Cq.); 128.5 (2CH=); 128.2 (2CH=); 126.3 (CH=); 84.3, 83.7 (CHN); 72.9, 72.7 (CHO); 32.1, 31.7 (CH_2); 31.6, 31.0 (CH_2); 22.1, 20.6 (CH_3); 15.4, 13.5 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1751 (C=O); 1559 (C- NO_2); 1225 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 369$; $[\text{MH}]^+ = 252$.

Acetic acid (*E*)-2-acetoxymethyl-2-nitro-5-phenyl-pent-3-enyl ester⁶⁰


II.44

Réaction: A une solution de **II.43** (1.3 g, 5.2 mmol, 1 eq.) dans 15.5 ml d'acétonitrile on ajoute 6.7 ml de formaldéhyde (37%) et 0.87 ml de triéthylamine (6.2 mmol, 1.2 eq.). On porte le mélange réactionnel à reflux pendant 1 heure. Le mélange est versé dans une solution d'acide citrique et est extrait au dichlorométhane. Après séchage de la phase organique sur Na₂SO₄ et évaporation sous vide du solvant, le résidu est repris dans du dichlorométhane (8.4 ml) sous atmosphère inerte, et on y ajoute de l'anhydride acétique (1.5 ml, 15.5 mmol, 3 eq.) et du DMAP (63 mg, 0.518 mmol, 10%) à 0°C. On laisse agiter pendant 3 heures. L'excès d'anhydride acétique est détruit par addition de méthanol. Puis le mélange réactionnel est lavé avec une solution sat. de NaHCO₃ et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate de éthyle 1) pour donner 905 mg de **II.27** (rendement : 66%).

C₁₄H₁₇NO₄

M = 263.12 g mol⁻¹

Produit : huile jaune

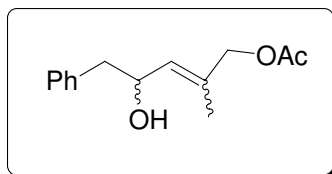
RMN ¹H (δ, ppm) : 7.34-7.14 (m, 5H); 6.07 (dt, J= 15.6 Hz, J= 6.8 Hz, 1H, CH=) ; 5.81 (dt, J= 15.6 Hz, J= 1.6 Hz, 1H, CH=); 4.59 (d, J_{AB}= 11.8 Hz, 1H, CH₂); 4.34 (d, J_{AB}= 11.8 Hz, 1H, CH₂); 3.45 (d, J= 6.8 Hz, 2H, CH₂); 2.07 (s, 3H, CH₃), 1.74 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 170.2 (CO); 138.3 (Cq.); 134.9 (CH=); 128.6 (2CH=); 128.5 (2CH=); 126.9 (CH=); 126.5 (CH=); 88.9 (Cq.); 67.6 (CH₂); 38.6 (CH₂); 20.5 (CH₃); 19.9 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1754 (C=O); 1555 (C-NO₂); 1227 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 281; [MH]⁺ = 264; [MH-HNO₂]⁺ = 217.

Acetic acid 2-acetoxymethyl-4-hydroxy-5-phenyl-pent-2-enyl ester



II.45

Réaction: Un mélange de composé nitré II.44 (100 mg, 0.380 mmol, 1 eq.) et de DABCO (64 mg, 0.570 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 77 mg de II.45 sous forme d'un mélange d'isomères *E/Z* (2:1) (rendement : 87%).

C₁₄H₁₈O₃

M = 234.13 g mol⁻¹

Produit : huile jaune

RMN ^1H (δ , ppm) : mélange *E/Z*: 7.32-7.20 (m, 5H); 5.51 (dq, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 0.67H, CH=); 5.48 (dt, $J = 8.8$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 0.33H, CH=); 4.62 (m, 1H, CHO); 4.65 (d, $J_{AB} = 12.4$ Hz, 0.33H, CH₂O); 4.44 (s, 1.34H, CH₂O); 4.29 (d, $J_{AB} = 12.4$ Hz, 0.33H, CH₂O); 2.82 (m, 2H, CH₂); 2.08, 2.03 (s, 03, CH₃); 1.75, 1.53 (s, 3H, CH₃).

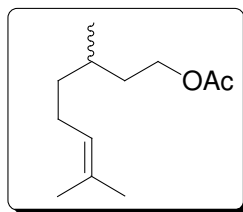
RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange *E/Z*: 171.1, 170.7 (CO); 137.7, 137.49 (Cq.); 132.7, 132.35 (Cq.); 129.8, 129.50 (CH=); 129.5 (2CH=); 128.4 (2CH=); 126.5, 126.4 (CH=); 69.2, 68.6 (CH); 68.8, 63.1 (CH₂); 43.8 (CH₂); 21.2, 20.8 (CH₃); 14.1 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 3496 (C-OH); 1740 (C=O); 1235 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 252$; $[\text{MH}]^+ = 235$; $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 217$.

HMRS (IE) calc. pour C₁₄H₁₈O₃ 234.1256; trouvé 234.1267

Acetic acid 3,7-dimethyl-oct-6-enyl ester



II.46

Réaction: A une solution de 1 g de β -citronellol (6.6 mmol, 1 eq.) dans 13 ml de dichlorométhane sous atmosphère inerte, on ajoute à 0°C 1.9 ml d'anhydride acétique (19.7 mmol, 3 eq.) et 80 mg de DMAP (0.657 mmol, 10%) et on laisse agiter pendant 3 heures. On ajoute du méthanol pour éliminer l'excès d'anhydride acétique. On dilue le milieu avec de l'eau distillé et l'on extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, puis avec une solution sat. de NaHCO_3 , puis encore à l'eau. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation sous vide du solvant, le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 9:1 à 7:3) pour donner 1.2 g de **II.46** (rendement : 90%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $M = 198.16 \text{ g mol}^{-1}$

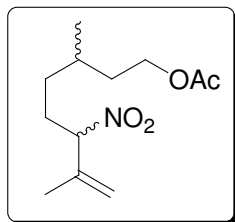
Produit : huile jaune

RMN ^1H (δ , ppm) : 5.07 (m, 1H, CH=); 4.09 (m, 2H, CH_2O) ; 2.03 (s, 3H, CH_3) ; 1.97 (m, 2H, CH_2); 1.67 (s, 3H, CH_3); 1.59 (s, 3H, CH_3); 1.65-1.12 (m, 5H, 2 CH_2 , CH).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 171.2 (CO); 131.3 (C_q); 124.5 (CH=); 62.9 (CH_2O); 36.9 (CH_2); 35.3 (CH_2); 29.4 (CH); 25.7 (CH_3); 25.3 (CH_2); 20.9 (CH_3); 19.3 (CH_3); 17.6 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1738 (C=O), 1236 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 216$; $[\text{MH}]^+ = 199$.

Acetic acid 3,7-dimethyl-6-nitro-oct-7-enyl ester**II.47**

Réaction: A une solution de **II.46** (600mg, 3.03 mmol, 1 eq.) dans 8 ml d'un mélange acide acétique-eau (6 :4) on ajoute par portions 335 mg de NaNO₂ (4.9 mmol, 1.6 eq.). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 1 heure, puis versé sur de l'eau glacé. La phase organique est lavée avec une solution sat. de Na₂CO₃, puis à l'eau. Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation sous vide du solvant, le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 9:1 à 7:3) pour donner 396 mg de **II.47** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (rendement : 54%).

C₁₂H₂₁NO₄M = 243.15 g mol⁻¹**Produit :**huile incolore

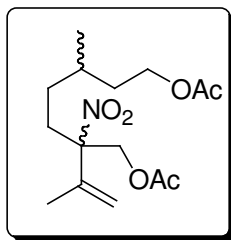
RMN ¹H (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.18 (s, 1H, CH₂=); 5.17 (s, 2H, CH₂=); 4.88 (m, 1H, CHN); 4.09 (m, 2H, CH₂O); 2.58-1.12 (m, 7H, 3CH₂ et CH); 2.057 et 2.051 (s, 3H, CH₃); 1.82 (s, 3H, CH₃); 0.96 (d, J= 6.4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 171.2 (CO); 138.6 (Cq.); 118.7, 118.6 ($\text{CH}_2=$); 93.1 (CHN); 62.5 (CH_2O); 35.1 (CH_2); 32.7 (CH_2); 29.4 (CH); 28.5, 28.4 (CH_2); 20.9 (CH_3); 19.1 (CH_3); 18.2, 18.0 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1732 (C=O), 1544 (C- NO_2); 1226 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 261$; $[\text{MH}]^+ = 244$.

Acetic acid 6-acetoxymethyl-3,7-dimethyl-6-nitro-oct-7-enyl ester



II.48

Réaction: A une solution de 126 mg de **II.47** (0.519 mmol, 1 eq.) dans 1.4 ml d'acétonitrile on ajoute 0.7 ml de formaldéhyde (37%) et 0.07 ml de Et_3N (0.467 mmol, 0.9 eq.). Le mélange est porté à reflux pendant 1 heure, puis versé dans une solution d'acide citrique et est extrait au dichlorométhane. Après séchage de la phase organique sur Na_2SO_4 et évaporation sous vide du solvant. Le résidu obtenu est repris dans du dichlorométhane (1.03 ml) et sous atmosphère inerte on y ajoute de l'anhydride acétique (0.15 ml, 1.6 mmol, 3 eq.) et du DMAP (6 mg, 0.052 mmol, 10%) à 0°C . On laisse agiter pendant 3 heures. L'excès d'anhydride acétique

est détruit par addition de méthanol. Puis le mélange réactionnel est versé dans une solution d'acide citrique et est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate de éthyle 1) pour donner 103 mg de **II.48** (rendement : 63%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ $M = 315.17 \text{ g mol}^{-1}$

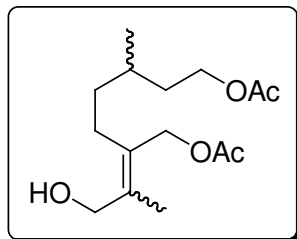
Produit : huile jaune

RMN ^1H (δ , ppm) : 5.24 (s, 1H, CH=) ; 5.07 (s, 1H, CH=) ; 4.66 et 4.65 (s, CH_2O); 4.09 (m, 2H, CH_2O); 2.16 (m, 2H, CH_2); 2.08 (s, 3H, CH_3); 2.05 (s, 3H, CH_3); 1.73 (m, 3H, CH_3); 1.71-1.41 (m, 3H, CH_2/CH); 1.28-0.99 (m, 2H, CH_2); 0.95 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1.5H, CH_3); 0.93, 0.92 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1.5H, CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 171.1 (CO); 170.0 (CO); 138.8 (C_q); 116.9 ($\text{CH}_2=$); 95.04 (C_q); 63.4 (CH_2O); 62.5 (CH_2O); 35.0 (CH_2); 30.7 (CH_2); 29.8 (CH); 28.4 (CH_2); 20.9 (CH_3); 20.6 (CH_3); 19.2 (CH_3); 18.9 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1742 (C=O), 1549 (C- NO_2); 1231 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 333$; $[\text{MH}]^+ = 316$; $[\text{MH}-\text{HNO}_2]^+ = 269$.

Acetic acid (Z)-6-acetoxymethyl-8-hydroxy-3,7-dimethyl-oct-6-enyl ester

II.49

Réaction: Un mélange de 50 mg de **II.48** (0.159 mmol, 1 eq.) et de DABCO (27 mg, 0.238 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 45 minutes. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 24 mg de **II.49** (rendement : 53%) sous forme d'un mélange *E/Z* (1:1), ainsi que 24% de produit de départ **II.48**.

 $C_{15}H_{26}O_5$
 $M = 286.18 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

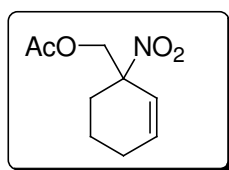
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange *E/Z* : 4.68, 4.62 (s, 2H, CH_2O); 4.17, 4.15 (s, 2H, CH_2O); (CDCl₃, 400 MHz) 4.09 (m, 2H, CH_2O); 2.18 -1.19 (m, 7H, CH, 3 CH_2); 2.06, 2.05 (s, 6H, 2 CH_3); 1.84, 1.83 (s, 3H, CH_3); 0.95, 0.94 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange *E/Z* : 171.5 (CO); 171.3, 171.2 (CO); 135.9, 134.8 (Cq.); (CDCl₃, 100 MHz) 131.5, 131.5 (Cq.); 63.9 (CH_2O); 63.2, 63.2 (CH_2O); 62.8, 62.7 (CH_2O); 36.6 (CH_2); 35.3, 35.3 (CH_2); 30.1, 29.9 (CH); 28.4, 27.8 (CH_2); 21.2, 21.1 (2 CH_3); 21.0, 19.3 (CH_3); 17.1, 16.1 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 3541 (C-OH) ; 1740 (C=O) ; 1223 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 304$; $[\text{MH}]^+ = 287$; $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 269$.

Acetic acid 1-nitro-cyclohex-2-enylmethyl ester



II.50

Réaction: A un mélange de 1-nitrocyclohexène (500 mg, 3.9 mmol, 1 eq.) dans 3.9 ml d'acétonitrile, sont ajoutés 0.5 ml de formaldéhyde (37%) et 0.068 ml de diisopropyléthylamine (0.393 mmol, 0.1 eq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures, puis versé dans une solution aq. d'acide chlorhydrique 1N. Après extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate de éthyle 8:2) pour donner 250 mg de l'alcool correspondant (rendement : 41%).

168 mg de l'alcool sont repris dans du dichlorométhane (2.2 ml) sous atmosphère inerte, et on y ajoute de l'anhydride acétique (0.30 ml, 3.2 mmol, 3 eq.) et du DMAP (13mg, 0.107 mmol, 10%) à 0°C. On laisse agiter pendant 3 heures. L'excès d'anhydride acétique est détruit par addition de méthanol. Après lavage avec une solution sat. de NaHCO_3 et de l'eau, la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate de éthyle 2) pour donner 173 mg de **II.50** (rendement : 81%).

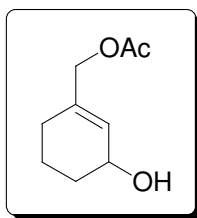
$C_9H_{13}NO_4$ $M = 199.08 \text{ g mol}^{-1}$ **Produit :**huile jaune

RMN 1H (δ , ppm) : 6.21 (m, 1H, CH=); 5.91 (d, $J=10.6$ Hz, 1H, CH=); 4.48 (d, $J_{AB}=12$ Hz, 1H, CH₂O); 4.37 (d, $J_{AB}=12$ Hz, 1H, CH₂O); 2.53 (m, 1H, CH₂); 2.19 (m, 1H, CH₂); 2.07 (s, 3H, CH₃); 1.73 (m, 4H, 2CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 170.2 (CO); 136.0 (CH=); 121.9 (CH=); 87.3 (Cq.); 68.2 (CH₂O); 29.2 (CH₂); 24.8 (CH₂); 20.6 (CH₃); 18.3 (CH₂).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 1754 (C=O); 1549 (C-NO₂); 1221 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 217$; $[MH]^+ = 200$; $[MH-HNO_2]^+ = 153$.

Acetic acid 3-hydroxy-cyclohex-1-enylmethyl ester**II.51**

Réaction: Un mélange de composé nitré **II.50** (73 mg, 0.367 mmol, 1 eq.) et de DABCO (62 mg, 0.550 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le résidu réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 45 mg de **II.51** (rendement : 72%).

$C_9H_{14}O_3$ $M = 170.09 \text{ g mol}^{-1}$

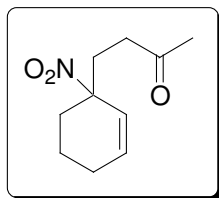
Produit : huile jaune

RMN 1H (δ , ppm) : 5.78 (s br, 1H, CH=); 4.47 (s, 2H, CH₂-OAc); 4.25 (s br, 1H, CHO);
(CDCl₃, 400 MHz) 2.08 (s, 3H, CH₃); 2.01-1.58 (m, 6H, 3CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 170.9 (CO); 136.5 (Cq.); 127.2 (CH=); 67.5 (CH₂O); 65.41 (CHO);
(CDCl₃, 100 MHz) 31.6 (CH₂); 25.7 (CH₂); 20.9 (CH₃); 18.7 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 3467 (C-OH); 1744 (C=O); 1226 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 188$; $[MH]^+ = 171$; $[MH-H_2O]^+ = 153$.

4-(1-Nitro-cyclohex-2-enyl)-butan-2-one**II.52**

Réaction: A un mélange de 1-nitrocyclohexène (500 mg, 3.9 mmol, 1 eq.) dans 6 ml d'acétonitrile, on ajoute 0.64 ml de méthyle vinyle cétone (7.9 mmol, 2eq.) et 0.06 ml de DBU (0.393 mmol, 0.1 eq.). Le mélange réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. L'acétonitrile est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 8:2 à 6:4) pour donner 725 mg de **II.52** (rendement : 94%).

 $C_{10}H_{15}NO_3$ $M = 197.11 \text{ g mol}^{-1}$ **Produit :**huile jaune

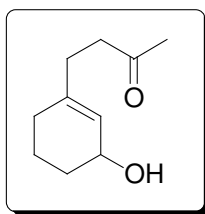
RMN 1H (δ , ppm) : 6.10 (dt, $J=10.2 \text{ Hz}$, $J=3.2 \text{ Hz}$, 1H, CH=); 5.88 (d, $J=10.20$; 1H, CH=) ; 2.51 (m, 3H, 2CH₂) ; 2.23-2.03 (m, 3H, 2CH₂) ; 2.16 (s, 3H, CH₃) ; 2.05 (m, 2H, CH₂) ; 1.79-1.52 (m, 4H, 2CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 206.3 (CO); 134.1 (CH=); 124.9 (CH=); 88.3 (Cq.); 37.5 (CH₂); 33.9 (CH₂); 31.8 (CH₂); 29.9 (CH₃); 24.7 (CH₂); 18.2 (CH₂).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 1723 (C=O); 1538 (C-NO₂).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 215; [MH]⁺ = 198.

4-(3-Hydroxy-cyclohex-1-enyl)-butan-2-one



II.53

Réaction: Un mélange de composé nitré II.52 (100 mg, 0.508 mmol, 1 eq.) et de DABCO (85 mg, 0.761 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 62 mg de II.53 (rendement : 73%).

C₁₀H₁₆O₂

M = 168.12 g mol⁻¹

Produit : huile jaune

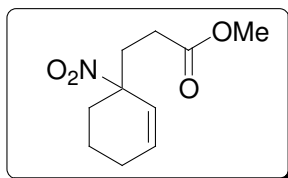
RMN ¹H (δ, ppm) : 5.47 (s br, 1H, CH=) ; 4.19 (s br, 1H, CH-OH) ; 2.57 (t, J=7.63, 2H, CH₂) ; 2.25 (t, J=7.63, 2H, CH₂) ; 2.16 (s, 3H, CH₃) ; 1.95-1.55 (m, 6H, 3CH₂).

RMN ¹³C (δ, ppm) : 208.4 (CO) ; 140.7 (Cq.) ; 124.0 (CH=) ; 65.7 (CH) ; 41.5 (CH₂) ; 31.7 (CH₂) ; 31.0 (CH₂) ; 29.9 (CH₃) ; 28.6 (CH₂) ; 19.0 (CH₂).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 3425 (C-OH); 1720 (C=O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 186$; $[\text{MH}]^+ = 169$; $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 151$.

3-(1-Nitro-cyclohex-2-enyl)-propionic acid methyl ester



II.54

Réaction: A un mélange de 1-nitrocyclohexène (500 mg, 3.9 mmol, 1 eq.) dans 6 ml de acétonitrile, on ajoute 0.71 ml de acrylate de méthyle (7.9 mmol, 2eq.) et 0.06 ml de DBU (0.393 mmol, 0.1 eq.) et on laisse le milieu réactionnel sous agitation à température ambiante pendant la nuit. L'acétonitrile est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 8:2 à 6:4) pour donner 585 mg de II.54 (rendement : 70%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ $M = 213.10 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

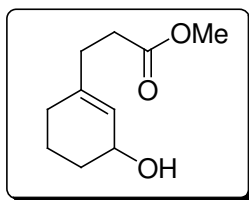
RMN ^1H (δ , ppm) : 6.11 (m, 1H, CH=); 5.89 (m, 1H, CH=); 3.68(s, 3H, CH_3); 2.56-1.99 (m, 6H, 3 CH_2); 1.78-1.55 (m, 4H, 2 CH_2).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 172.5 (CO); 134.3 (CH=); 124.8 (CH=); 88.2 (Cq.); 51.9 (CH₃);
(CDCl₃, 100 MHz) 35.2 (CH₂); 31.5 (CH₂); 28.5 (CH₂); 24.7 (CH₂); 18.7 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1743 (C=O); 1544 (C-NO₂); 1175 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 231; [MH]⁺ = 214.

3-(3-Hydroxy-cyclohex-1-enyl)-propionic acid methyl ester



II.55

Réaction: Un mélange de composé nitré II.54 (100 mg, 0.469 mmol, 1 eq.) et de DABCO (79 mg, 0.704 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 76 mg de II.55 (rendement : 88%).

C₁₀H₁₆O₃

M = 184.11 g mol⁻¹

Produit : huile jaune

RMN ^1H (δ , ppm) : 5.46 (s br, 1H, CH=); 4.15 (s br, 1H, CHO); 3.63 s, 3H, CH_3); 2.41 (CDCl₃, 400 MHz) (t, J=8.0 Hz, 2H, CH_2); 2.26 (t, J=8.0 Hz, 2H, CH_2); 1.93-1.51 (m, 6H, 3 CH_2).

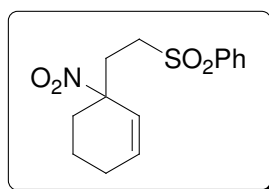
RMN ^{13}C (δ , ppm) : 173.7 (CO); 140.3 (C_q .); 124.3 (CH=); 65.6 (CHO); 51.6 (CH_3); (CDCl₃, 100 MHz) 32.2 (CH_2); 32.1 (CH_2); 31.7 (CH_2); 28.4 (CH_2); 18.9 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 3466 (C-OH); 1741 (C=O), 1166 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 202$; $[\text{MH}]^+ = 185$; $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 167$.

HMRS (IE) calc. pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 184.1099; trouvé 184.1104.

2-(1-Nitro-cyclohex-2-enyl)-ethanesulfonyl]-benzene



II.56

Réaction: A un mélange de 1-nitrocyclohexène (282 mg, 2.2 mmol, 1 eq.) dans 3 ml de acétonitrile, on ajoute 746 mg de phényle vinyle sulfone (4.4 mmol, 2eq.) et 0.03 ml de DBU (0.222 mmol, 0.1 eq.) et on laisse le milieu réactionnel sous agitation à température ambiante pendant la nuit. L'acétonitrile est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 8:2 à 6:4) pour donner 619 mg de **II.56** (rendement : 95%).

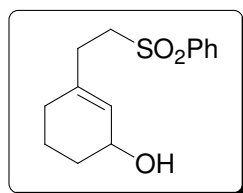
$C_{14}H_{17}NO_4S$ $M = 295.09 \text{ g mol}^{-1}$ **Produit :**huile orange

RMN 1H (δ , ppm) : 7.89 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H, 2CH=); 7.70 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H, CH=); 7.60 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H, 2CH=); 6.14 (m, 1H, CH=); 5.78 (m, 1H, CH=); 3.09 (m, 2H, CH_2S); 2.51-1.97 (m, 4H, 2 CH_2); 1.76-1.55 (m, 4H, 2 CH_2).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 138.3 (Cq.); 135.4 (CH=); 134.1 (CH=); 129.4 (2CH=); 127.9 (2CH=); 123.8 (CH=); 87.3 (Cq.); 51.1 (CH_2S); 32.8 (CH_2); 31.6 (CH_2); 24.5 (CH_2); 18.5 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1543 (C- NO_2); 1327 (C- SO_2); 1154 (C- SO_2).

SM (IC, NH_3), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 313$; $[MH]^+ = 296$.

3-(2-Benzenesulfonyl-ethyl)-cyclohex-2-enol**II.57**

Réaction: Un mélange de composé nitré **II.56** (100 mg, 0.339 mmol, 1 eq.) et de DABCO (57 mg, 0.508 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 58 mg de **II.57** (rendement : 64%).

$C_{14}H_{18}O_3S$ $M = 266.10 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

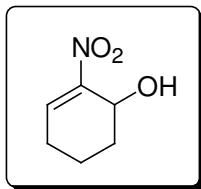
RMN 1H (δ , ppm) : 7.93 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H, $2CH=$); 7.69 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H, $CH=$); 7.60 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H, $2CH=$); 5.48 (s br, 1H, $CH=$); 4.16 (s br, 1H, CHO); 3.23 (m, 2H, CH_2S); 2.41 (m, 2H, CH_2); 1.92-1.49 (m, 6H, $3CH_2$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 138.9 (Cq.); 137.7 (Cq.); 133.8 ($CH=$); 129.5 ($2CH=$); 128.0 ($2CH=$); 125.9 ($CH=$); 65.5 (CHO); 54.3 (CH_2S); 31.5 (CH_2); 29.9 (CH_2); 28.3 (CH_2); 18.9 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 3527 (C-OH); 1324 (C-SO₂); 1153 (C-SO₂).

SM (IC, NH_3), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 284$; $[MH]^+ = 267$; $[MH-H_2O]^+ = 249$.

HMRS (IE) calc. pour $C_{14}H_{18}O_3S$ 266.0977; trouvé 266.0969.

(S)-2-Nitro-cyclohex-2-enol^{70, 71}**II.59**

Réaction: A un mélange d'une solution aqueuse à 25% de glutéraldéhyde (40 ml, 0.100 mol, 1 eq.) dans 8.7 ml de nitrométhane (0.16 mol, 1.6 eq.) dans un bain éthanol/eau glacé, on ajoute goutte à goutte 2.6 ml de NaOH 2M. On enlève le bain et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. 3.3 g d'une résine cation-exchange sont ajoutés et le mélange réactionnel est laissé sous agitation 20 min. On filtre la résine qui est lavée avec un peu d'éthanol. Ajouter après 22 ml d'éthanol chaud suivi de 55 ml de toluène. Evaporer et répéter le procès deux fois. Le solide est cristallisé dans l'éthanol. On récupère 9.7 g de **II.58** (rendement : 60%).

918 mg de **II.58** (5.7 mmol, 1eq.) sont dissous dans 4 ml de dioxane et on ajoute à température ambiante 1.3 g de dicyclohexylcarboiimide (6.2 mmol, 1.09 eq.) et 19 mg de chlorure de cuivre (I) (0.188 mmol, 0.033 eq.) et on laisse agiter pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec CCl₄, filtré et évaporé. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : tétrachlorure de carbone/méthanol 9:1 à 8:2) pour donner 694 mg de **II.59** (rendement : 85%).

C₆H₉NO₃M = 143.06 g mol⁻¹**Produit :**huile orange

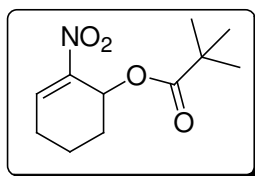
RMN ^1H (δ , ppm) : 7.43 (t, $J=3.2$ Hz, 1H, CH=); 4.81 (s br, 1H, CHO) ; 2.45 (m, 1H, CH₂) ; 2.26 (m, 1H, CH₂) ; 2.02 (m, 1H, CH₂) ; 1.72 (m, 3H, CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 150.9 (Cq.); 138.1 (CH=); 61.7 (CHO); 29.9 (CH₂); 25.4 (CH₂); 16.3 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 3473 (C-OH); 1523 (C-NO₂).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 161; [MH]⁺ = 144; [MH-H₂O]⁺ = 126.

2,2-Dimethyl-propionic acid (*E*)-(S)-1-ethyl-2-nitro-pent-2-enyl ester⁶⁹



II.60

Réaction: A un mélange de 113 mg de **II.59** (0.790 mmol, 1 eq.) dans 0.60 ml d'anhydride pivalique, on ajoute 0.015 ml de BF₃·OEt₂. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant 45 minutes. L'excès d'anhydride est évaporé et le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 9:1 à 8:2). On récupère 159 mg de **II.60** (rendement : 89%).

C₁₁H₁₇NO₄

M = 227.12 g mol⁻¹

Produit : huile jaune (cristallisation lente)

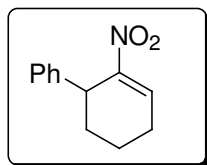
RMN ^1H (δ , ppm) : 7.55 (t, $J=3.2$ Hz, 1H, CH=); 5.92 (s br, 1H, CHO); 2.48 (m, 1H, CH_2); 2.25 (m, 1H, CH_2); 1.99 (m, 1H, CH_2); 1.67 (m, 3H, CH_2).
(CDCl_3 , 400 MHz)

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 177.2 (CO); 147.5 (C_q .); 140.0 (CH=); 62.9 (CHO); 38.7 (C_q .); 28.3 (CH_2); 26.9 (3CH_3); 25.1 (CH_2); 16.1(CH_2).
(CDCl_3 , 100 MHz)

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1732 (C=O); 1520 (C- NO_2).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 245$; $[\text{MH}]^+ = 228$.

(2-Nitro-cyclohex-2-enyl)-benzene⁶⁹



II.61

Réaction: A une solution de 0.29 ml de bromobenzène (2.7 mmol, 1.1 eq.) dans 8.28 ml de tétrahydrofurane on ajoute à -100°C 2.28 ml de $n\text{BuLi}$ et on laisse agiter pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est transféré goutte à goutte dans une solution contenant 563 mg de **II.60** (2.5 mmol, 1 eq.) dans 8.28 ml de tétrahydrofurane à -100°C . Le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant 3 heures, puis versé dans 12 ml d'une solution aq. d'acide acétique à 2% et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution sat. de NaHCO_3 et à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash

chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / dichlorométhane 6:4 à 5:5) pour donner 303 mg de **II.61** (rendement : 60%).

$C_{12}H_{13}NO_2$ $M = 203.09 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

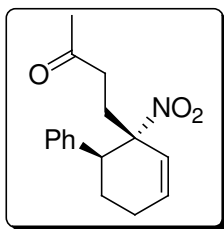
RMN 1H (δ , ppm) : 7.50 (t, $J=4.4$ Hz, 1H, CH=); 7.17 (m, 5H, 5CH=) ; 4.21 (s br, 1H, CH) ; 2.43 (m, 1H, CH₂) ; 2.31 (m, 1H, CH₂) ; 1.96 (m, 1H, CH₂) ; 1.82 (m, 3H, CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 150.9 (Cq.); 141.9 (Cq.); 136.3 (CH=); 128.5 (2CH=); 127.1 (2CH=); 126.72 (CH=); 39.6 (CH); 31.6 (CH₂); 25.0 (CH₂); 16.6 (CH₂).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 1535 (C-NO₂).

SM (IC, NH₃), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 221$; $[MH]^+ = 204$.

4-(1-Nitro-6-phenyl-cyclohex-2-enyl)-butan-2-one



II.62

Réaction: A un mélange de **II.61** (113 mg, 0.557 mmol, 1 eq.) dans 0.84 ml d'acétonitrile, on ajoute 0.091 ml de méthyle vinyle cétone (1.1 mmol, 2eq.) et 0.008 ml de DBU (0.056 mmol, 0.1 eq.) et on laisse agiter à température ambiante pendant 3 heures. L'acétonitrile est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 8:2) pour donner 79 mg **II.62** (rendement : 52%).

$C_{16}H_{19}NO_3$ $M = 273.14 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

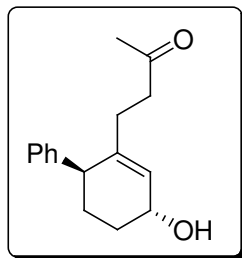
RMN 1H (δ , ppm) : 7.27 (m, 3H, 3CH=); 7.13 (m, 2H, 2CH=); 6.26 (dt, $J = 10.0 \text{ Hz}$, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H, CH=); 5.93 (m, 1H, CH=); 3.19 (dd, $J = 9.2 \text{ Hz}$, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H, CH); 2.59-1.93 (m, 8H, 4CH₂); 2.16 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 206.5 (CO); 139.2 (Cq.); 134.7 (CH=); 128.5 (2CH=); 127.9 (2CH=); 127.6 (CH=); 124.1 (CH=); 91.4 (Cq.); 48.6 (CH); 37.9 (CH₂); 32.3 (CH₂); 30.1 (CH₃); 24.9 (CH₂); 24.1 (CH₂).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 1723 (C=O); 1540 (C-NO₂).

SM (IC, NH₃), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 291$; $[MH]^+ = 274$; $[MH-HNO_2]^+ = 227$.

4-(3-Hydroxy-6-phenyl-cyclohex-1-enyl)-butan-2-one

**II.63**

Réaction: Un mélange de composé nitré **II.62** (112 mg, 0.410 mmol, 1 eq.) et de DABCO (69 mg, 0.615 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 84 mg de **II.63** (rendement : 84%).

C₁₆H₂₀O₂M = 244.15 g mol⁻¹**Produit :** huile orange

RMN ¹H (δ, ppm) : 7.27 (m, 5H, 5CH=); 5.77 (s br, 1H, CH=); 4.34 (s br, 1H, CHO);
 (CDCl₃, 400 MHz) 3.35 (s br, 1H, CH); 2.53 (m, 2H, CH₂); 2.18-1.59 (m, 6H, 3CH₂); 2.12 (s, 3H, CH₃).

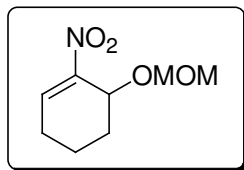
RMN ¹³C (δ, ppm) : 208.1 (CO); 143.6 (Cq.); 141.2 (Cq.); 128.4 (4CH=); 127.1 (CH=);
 (CDCl₃, 100 MHz) 126.4 (CH=); 66.6 (CHO); 44.5 (CH); 41.6 (CH₂); 29.8 (CH₃); 29.5 (CH₂); 29.3 (CH₂); 28.2 (CH₂).

IR (ν, cm⁻¹) (CCl₄) : 3618 (C-OH); 1721 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 262; [MH]⁺ = 245; [MH-H₂O]⁺ = 227.

HMRS (IE) calc. pour $C_{16}H_{18}O$ ($C_{16}H_{20}O_2 - H_2O$) 226.1358; trouvé 226.1357

(S)-6-Methoxymethoxy-1-nitro-cyclohexene



II.64

Réaction: À un mélange de 400 mg de **II.59** (2.8 mmol, 1 eq.) dans 16.36 ml de chloroforme dégazé sous atmosphère inerte, on ajoute 5.45 ml de diméthoxyméthane (61.5 mmol, 22eq.) et 2.8 g de P_2O_5 (19.5 mmol, 6.97 eq) par portions. On laisse le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 1 heure. A $0^\circ C$, on neutralise avec une solution sat. de Na_2CO_3 et on extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée avec Na_2SO_4 et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 9:1). On récupère 328 mg de **II.64** (rendement : 63%).

$C_8H_{13}NO_4$ $M = 187.08 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

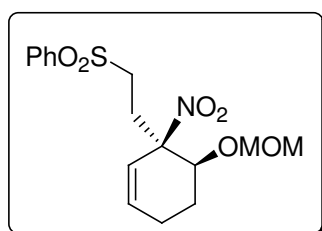
RMN 1H (δ , ppm) : 7.44 (dd, $J=5.2 \text{ Hz}$, $J= 2.8 \text{ Hz}$, 1H, CH=); 4.82 (s br, 1H, CHO); (CDCl₃, 400 MHz) 4.83 (d, $J_{AB}= 6.8\text{Hz}$, 1H, CH₂); 4.71 (d, $J_{AB}= 6.8\text{Hz}$, 1H, CH₂); 3.96 (s, 3H, CH₃); 2.45 (dtd, $J= 20.3 \text{ Hz}$, $J= 5.2 \text{ Hz}$, $J= 2.0 \text{ Hz}$, 1H, CH₂); 2.23 (m, 1H, CH₂); 2.13 (m, 1H, CH₂); 2.13 (m, 1H, CH₂); 1.73 (m, 2H, CH₂); 1.58 (tt, $J = 13.6 \text{ Hz}$, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H, CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 149.6 (Cq.); 138.1 (CH=); 96.6 (OCH_2O); 67.2 (CHO); 55.7 (CH_3);
(CDCl_3 , 100 MHz) 28.6 (CH_2); 24.9 (CH_2); 15.7 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1527 (C-NO_2), 1343 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 205$; $[\text{MH}]^+ = 188$.

[(Z)-(R)-3-((S)-1-Methoxymethoxy-ethyl)-3-nitro-hex-4-ene-1-sulfonyl]-benzene



II.65

Réaction: A un mélange de **II.64** (164 mg, 0.877 mmol, 1 eq.) dans 1.3 ml de acétonitrile, on ajoute 295 mg de phényle vinyle sulfone (1.8 mmol, 2eq.) et 0.026 ml de DBU (0.175 mmol, 0.1 eq.). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant la nuit.

L'acétonitrile est ensuite évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 7:3) pour conduire à 193 mg de **II.65** (rendement : 62%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$ $M = 355.11 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

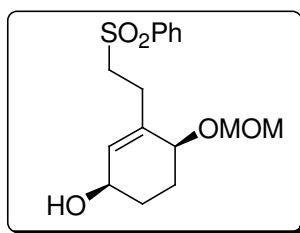
RMN ^1H (δ , ppm) : 7.91 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, 2CH=); 7.71 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, CH=); 7.61 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, 2CH=); 6.131 (dt, 1H, $J = 10.4$ Hz, $J = 3.6$ Hz, CH=); 5.84 (d br, 1H, $J = 10.4$ Hz, CH=); 4.64 (d, $J_{AB} = 7.2$ Hz, 1H, CH₂O); 4.55 (d, $J_{AB} = 7.2$ Hz, 1H, CH₂O); 4.09 (d br, 1H, $J = 5.2$ Hz, CHO); 3.29 (s, 3H, CH₃O); 3.21 (dt, 1H, $J = 13.2$ Hz, $J = 4.4$ Hz, CH₂S); 2.97 (dt, 1H, $J = 13.2$ Hz, $J = 4.0$ Hz, CH₂S); 2.61 (dt, 1H, $J = 13.6$ Hz, $J = 4.0$ Hz, CH₂); 2.35 (m, 2H, CH₂); 2.14 (m, 2H, CH₂); 1.85 (m, 1H, CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 138.3 (Cq.); 134.1(CH=); 134.0 (CH=); 129.4 (2CH=); 137.9 (2CH=); 131.0 (CH=); 95.7 (Cq.); 89.6 (OCH₂O), 75.4 (CHO); 55.9 (OCH₃); 50.7 (CH₂S); 31.5 (CH₂); 23.3 (CH₂); 21.4 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1551 (C-NO₂); 1327 (C-SO₂); 1155 (C-SO₂).

SM (IC, NH₃), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 373$; $[\text{MH}]^+ = 356$; $[\text{MH}-\text{HNO}_2]^+ = 309$.

(1*R*,4*S*)-3-(2-Benzenesulfonyl-ethyl)-4-methoxymethoxy-cyclohex-2-enol



II.66

Réaction: Un mélange de composé nitré **II.65** (86 mg, 0.242mmol, 1 eq.) et de DABCO (67 mg, 0.363 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 8:2 à 6:4) pour donner 54 mg de **II.66** (rendement : 68%).

$C_{16}H_{22}O_5S$ $M = 326.12 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune clair

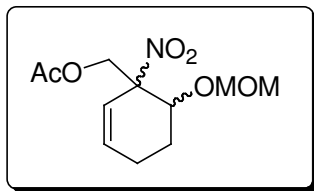
RMN 1H (δ , ppm) : 7.92 (d, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2CH=); 7.67 (t, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$, CH=); 7.58 (CDCl₃, 400 MHz) (t, 2H, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2CH=); 5.61 (s, 1H, CH=); 4.69 (d, $J_{AB} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, CH₂O); 4.54 (d, $J_{AB} = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, CH₂O); 4.08 (s br, 1H, CHO); 3.84 (s, 1H, CHO); 3.33 (s, 3H, CH₃O); 3.28 (m, 2H, CH₂S); 2.55 (m, 2H, CH₂); 1.84 (m, 2H, CH₂); 1.63-1.41 (m, 4H, 2CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 139.1 (Cq.); 137.0 (Cq.); 133.7 (CH=); 130.9 (CH=); 129.3 (2CH=); (CDCl₃, 100 MHz) 128.1 (2CH=); 95.6 (OCH₂O); 71.9 (CHO); 66.3 (CHO); 55.9 (OCH₃); 54.8 (CH₂); 27.7 (CH₂); 26.9 (CH₂); 25.3 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 3460 (C-OH); 1323 (C-SO₂); 1152 (C-SO₂).

SM (IC, NH₃), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 344$; $[MH]^+ = 327$; $[MH-H_2O]^+ = 309$; $[MH-MOMOH]^+ = 265$.

HMRS (IE) calc. pour $C_{16}H_{20}O_4S$ ($C_{16}H_{22}O_5S - H_2O$) 308.1082; trouvé 308.1077.

Acetic acid (S)-6-methoxymethoxy-1-nitro-cyclohex-2-enylmethyl ester**II.67**

Réaction: A un mélange de **II.64** (211 mg, 1.2 mmol, 1 eq.) dans 1.13 ml d'acétonitrile, on ajoute 1 ml de formaldéhyde (37%) et 0.02 ml de diéthylisopropylamine (0.113 mmol, 0.1 eq.). Le mélange réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant 3 heures, puis versé dans une solution aq. d'acide chlorhydrique 1N. Après extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. L'alcool est repris dans du dichlorométhane (2.3 ml) sous atmosphère inerte, et on y ajoute de l'anhydride acétique (0.32 ml, 3.384 mmol, 3 eq.) et du DMAP (14 mg, 0.113 mmol, 10%) à 0°C. On maintient l'agitation pendant 3 heures. L'excès d'anhydride acétique est détruit par addition de méthanol. Après extraction avec une solution sat. de NaHCO₃, dans le dichlorométhane, la phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 9.5/ acétate de éthyle 0.5) pour donner 163 mg de **II.67** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4) (rendement : 52%).

C₁₁H₁₇NO₆M = 259.11 g mol⁻¹**Produit :**huile jaune

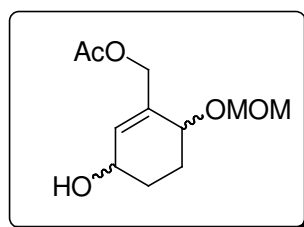
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 6.17 (m, 1H, CH=); 6.00 (m, 1H, CH=); 4.70 (m, 2H, CH₂); 4.63 (m, 1H, CH₂); 4.37 (m, 1H, CH₂); 4.16, 4.13 (dd, J = 6.0 Hz, J = 2.4 Hz, 1H, CHO); 3.38, 3.36 (CH₃); 2.10, 2.07 (s, 3H, CH₃); 2.41-1.79 (m, 4H, 2CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 170.3, 169.9 (CO); 133.9, 133.3 (CH=); 121.4, 120.6 (CH=); 96.6, 95.8 (OCH₂O); 89.4, 88.7 (Cq.); 73.1, 73.1 (CHO); 67.2, 65.3 (CH₂O); 56.0, 55.9 (CH₃); 24.2, 23.9 (CH₂); 21.6, 21.5 (CH₂); 20.6, 20.5 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1755 (C=O); 1554 (C-NO₂); 1228 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 277; [MH]⁺ = 260; [MH-HNO₂]⁺ = 213.

Acetic acid (*S*)-3-hydroxy-6-methoxymethoxy-cyclohex-1-enylmethyl ester



II.68

Réaction: Un mélange de composé nitré **II.67** (62 mg, 0.239 mmol, 1 eq.) et de DABCO (40 mg, 0.359 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther

de pétrole/acétate d'éthyle 8:2 à 4:6) pour donner 32 mg de **II.68** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4) (rendement : 58%).

$C_{11}H_{18}O_5$ $M = 230.12 \text{ g mol}^{-1}$

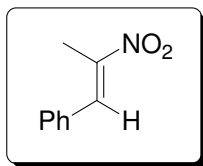
Produit : huile jaune clair

RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.92 (m, 1H, CH=); 4.75-4.53 (m, 4H, 2CH₂); 4.19-4.14 (m, 1H, CHO); 4.04 (s br, 1H, CHO); 3.40, 3.38 (s, 3H, CH₃); 2.10, 2.09 (s, 3H, CH₃); 2.01-1.67 (m, 4H, 2CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 170.7 (CO); 136.1, 135.3 (Cq.); 132.4, 130.8 (CH=); 95.9, 95.7 (OCH₂O); 70.9, 69.7 (CHO); 66.3, 65.2 (CHO); 64.9, 64.6 (CH₂O); 55.7, 55.7 (CH₃); 28.7, 27.5 (CH₂); 25.8, 25.5 (CH₂); 20.9 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 3467 (C-OH); 1743 (C=O); 1235 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 248$; $[MH]^+ = 231$; $[MH-H_2O]^+ = 215$.

((E)-2-Nitro-propenyl)-benzene⁷³**II.69**

Réaction: A un mélange de benzaldéhyde (4.3 g, 40.1 mmol, 1 eq.) dans 10 ml de nitroéthane, on ajoute 0.2 ml de éthylènediamine et on porte le mélange réactionnel à reflux pendant 3 heures. Le nitroéthane est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 2.8 g du composé **II.69** (rendement : 42%).

$C_9H_9NO_2$ $M = 163.06 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : cristaux jaunes

RMN 1H (δ , ppm) : 8.08 (s, 1H, CH=); 7.44 (m, 5H, 5CH=); 2.45 (s, 3H, CH₃).
(CDCl₃, 400 MHz)

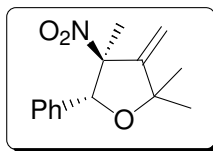
RMN ^{13}C (δ , ppm) : 147.7 (Cq.); 133.5 (CH=); 132.3 (Cq.); 129.9 (2CH=); 129.8 (CH=);
(CDCl₃, 100 MHz) 128.8 (2CH=); 13.9 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄): 1626 (C-NO₂).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 181; [MH]⁺ = 164.

PF (° C) : 64-66 (méthanol)

(4*S*,5*R*)-2,2,4-Trimethyl-3-methylene-4-nitro-5-phenyl-tetrahydro-furan⁷³



II.70

Réaction: A un mélange de 2-méthyl-3-butyn-2-ol (0.69 ml, 7.1 mmol, 1 eq.) et 874 mg de *tert*-butoxyde de potassium (7.8 mmol, 1.1 eq.) dans 7.1 ml de tétrahydrofurane, on ajoute à 0°C 1.5 g du composé **II.69** (9.9 mmol, 1.5 eq.). On laisse remonter le mélange réactionnel à température ambiante sous agitation pendant 4 heures. La phase organique est lavée plusieurs fois avec une solution sat. de NH₄Cl puis à l'eau. Après séchage sur Na₂SO₄, filtration et évaporation sous vide du solvant, le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : toluène 9.5/ acétate de éthyle 0.5) pour donner 780 mg du composé **II.70** (rendement : 45%).

C₁₄H₁₇NO₃

M = 247.12 g mol⁻¹

Produit :

huile jaune

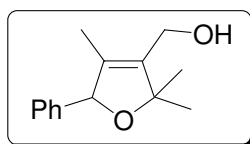
RMN ¹H (δ, ppm) : 7.34 (m, 5H, 5CH=); 5.91 (s, 1H, CH); 5.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H, CH=); 5.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H, CH=); 1.58 (s, 3H, CH₃); 1.55 (s, 3H, CH₃); 1.26 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (δ, ppm) : 158.2 (Cq.) ; 135.6 (Cq.) ; 128.5 (CH=) ; 128.4 (2CH=) ; 126.2 (2CH=) ; 107.8 (CH₂=) ; 95.6 (Cq.) ; 82.3 (CH) ; 82.1 (Cq.) ; 28.9 (CH₃) ; 27.2 (CH₃) ; 22.2 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1543 (C-NO₂); 1380 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 265$; $[\text{MH}]^+ = 248$; $[\text{M}-\text{HNO}_2]^+ = 201$.

(2,2,4-Trimethyl-5-phenyl-2,5-dihydro-furan-3-yl)-methanol



II.71

Réaction: Un mélange de composé nitré **II.70** (140 mg, 0.567 mmol, 1 eq.) et de DABCO (95 mg, 0.850 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 58 mg de **II.71** (rendement : 47%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$

$M = 218.13 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile rouge

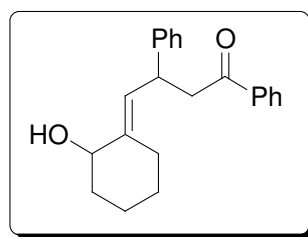
RMN ¹H (δ , ppm) : 7.29 (m, 5H, 5CH=); 5.48 (s, 1H, CH); 4.24 (CH₂O); 1.52 (s, 3H, CH₃); 1.49 (s, 3H, CH₃); 1.42 (s, 3H, CH₃).
(CDCl₃, 400 MHz)

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 140.9 (Cq.); 138.2 (Cq.); 134.7 (Cq.); 128.4 (2CH=); 127.9 (CH=);
(CDCl_3 , 100 MHz) 127.3 (2CH=) 88.6 (Cq.); 88.4 (CH); 56.2 (CH_2O); 28.4 (CH_3);
27.6 (CH_3); 10.5 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 3622 (C-OH).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 234$; $[\text{MH}]^+ = 217$; $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 201$.

4-[2-Hydroxy-cyclohex-(*E*)-ylidene]-1,3-diphenyl-butan-1-one



II.73

Réaction: Un mélange de **II.72** (100 mg, 0.287 mmol, 1 eq.) et de DABCO (48 mg, 0.430 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 1 heure. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 62 mg de **II.73** (rendement : 68%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_2$

$M = 320.18 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

RMN ^1H (δ , ppm) : 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2CH=) ; 7.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH=) ; 7.45 (CDCl₃, 400 MHz) (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2CH=); 7.28 (m, 4H, 4CH=); 7.19 (m, 1H, CH=); 5.55 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH=); 4.36 (m, 1H CH); 3.98 (s br, 1H, CHO); 3.36 (m, 2H, CH₂); 2.55, 1.93 (m, 2H, CH₂); 1.77 (m, 2H, CH₂); 1.41 (m, 4H, 2CH₂).

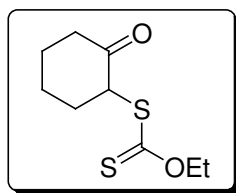
RMN ^{13}C (δ , ppm) : 198.7 (CO); 144.7 (Cq.); 141.9 (Cq.); 137.3 (Cq.); 133.0 (CH=); (CDCl₃, 100 MHz) 128.7 (2CH=); 128.6 (2CH=); 128.2 (2CH=); 127.3 (2CH=); 126.3 (CH=); 123.1 (CH=); 73.4 (CHO); 45.8 (CH₂); 39.0 (CH); 36.3 (CH₂); 27.0 (CH₂); 26.8 (CH₂); 23.2 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 3464 (C-OH); 1691 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 338$; $[\text{MH}]^+ = 321$; $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 303$.

HMRS (IE) calc. pour C₂₂H₂₄O₂ (C₂₂H₂₂O-H₂O) 302.1818; trouvé 302.1817

Dithiocarbonic acid ethyl ester (2-oxo-cyclohexyl) ester



II.74

Réaction: A un mélange de 10.4 du sel de *O*-éthyle xanthogénate de potassium (0.064mol, 1.5 eq.) dans 73 ml d'acétone, on ajoute a 0°C une solution de 5.75 ml de 2-chlorocyclohexanone (0.043 mol, 1eq.) dans 30 ml d'acétone et on laisse la solution sous agitation pendant 2 heures. L'acétone est évaporée et le produit est extrait au dichlorométhane après avoir dilué avec de l'eau. La phase organique est séchée sur NaSO₄, filtrée et évaporée. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ éther 1) pour donner 6.1 g du composé **II.74** (rendement : 65%).

C₉H₁₄O₂S₂ M = 218.04 g mol⁻¹

Produit : huile jaune

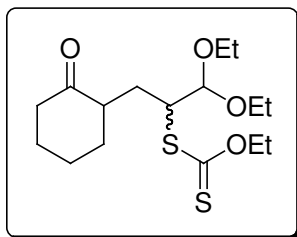
RMN ¹H (δ, ppm) : 4.24 (q, J= 7.0 Hz, 2H, CH₂); 4.2-4.1 (m, 1H, CH); 2.7-1.6 (m, 8H, 4CH₂); 1.28 (t, J= 7.0 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (δ, ppm) : 205.1 (CS); 169.3 (CO); 63.5 (CH₂O); 54.8 (CHS); 41.2 (CH₂); 34.8 (CH₂) ; 27.0 (CH₂); 24.8 (CH₂); 13.9 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹) (CCl₄) : 1720 (C=O); 1241 (C=S); 1053 (C-S).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 236; [MH]⁺ = 219; [MH-HSC(S)OEt]⁺ = 97.

Dithiocarbonic acid [2,2-diethoxy-1-(2-oxo-cyclohexylmethyl)-ethyl] ester ethyl ester



II.75

Réaction: La réaction est menée selon le protocole habituel d'addition radicalaire avec le DLP. Dans un ballon sous azote, on introduit 1 g (4.6 mmol) de composé **II.74**, 1.05 ml de 3,3-diethoxy-propene et 9.2 ml de 1,2-dichloroéthane (2ml/mmol). Après 30 minutes au reflux du solvant, on introduit 91 mg (0.229 mmol, 5%) de DLP toutes les heures et demi jusqu'à 20 % (0.916 mmol). Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate d'éthyle 2) pour donner 978 mg du produit **II.75** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) (rendement : 61%).

$C_{16}H_{28}O_4S_2$

$M = 348,01 \text{ g mol}^{-1}$

Produit :

huile incolore

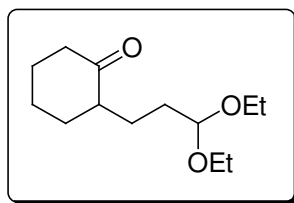
RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 4.57 (m, 2H, CH_2O); 4.49 et 4.47 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H, $OCHO$); 4.13 et 4.01 (dt, $J = 10.8 \text{ Hz}$, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, CHS); 3.64 (m, 2H, CH_2O); 3.45 (m, 2H, CH_2O); 2.52 (m, 1H, CH); 2.34-1.55 (M, 10H, $5CH_2$); 1.41 et 1.38 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); 1.22-1.10 (m, 6H, $2CH_3$).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères : 215.1, 214.8 (CS); 212.5, 212.1 (CO); 104.1, 103.7 (OCHO); 69.9, 69.8 (CH_2O); 64.4, 63.9 (CH_2O); 63.5, 63.2 (CH_2O); 51.8, 51.1 (CHS); 47.6, 47.4 (CH); 42.1, 41.8 (CH_2); 35.3, 33.7 (CH_2); 28.3, 27.7 (CH_2); 28.2, 27.2 (CH_2); 25.1, 24.7 (CH_2); 15.0, 14.9 (CH_3); 14.9, 14.9 (CH_3); 13.6, 13.5 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1713 (C=O); 1217 (C=S); 1055 (C-S).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 366$; $[\text{MH}]^+ = 349$; $[\text{MH}-\text{EtOH}]^+ = 303$.

2-(3,3-Diethoxy-propyl)-cyclohexanone



II.76

Réaction: Dans un ballon sous atmosphère inerte, surmonté d'un réfrigérant et placé sous agitation magnétique, sont introduits 978 mg de **II.75** (2.8 mmol, 1 eq.) dans 28.1 ml de toluène (10ml/mmol). On porte la solution à reflux pendant 30 minutes, puis on descend la température du bain à 100 °C. On ajoute alors 46 mg d'AIBN (0.281 mmol, 0.1 eq.) et 1.13 ml de Bu_3SnH (4.2 mmol, 1.5 eq.) goutte à goutte, puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 100 °C pendant une heure et demi. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle avec 9.5 :0.5 à 8 :2) pour donner 450 mg du produit désiré **II.76** (rendement : 70%).

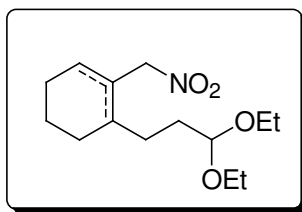
$C_{13}H_{24}O_3$ $M = 228.17 \text{ g mol}^{-1}$ **Produit :**huile incolore

RMN ^1H (δ , ppm) : 4.46 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H, OCHO); 3.63 (m, 2H, CH_2O); 3.47 (m, 2H, CH_2O); 2.40-2.24 (m, 3H, CH/CH_2); 2.12-2.02 (m, 2H, CH_2); 1.81 (m, 2H, CH_2); 1.67 (m, 4H, 2 CH_2); 1.42-1.22 (m, 2H, CH_2); 1.18 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 6H, 2 CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 213.2 (CO); 102.9 (OCHO); 61.1 (CH_2O); 60.8 (CH_2O); 50.4 (CH); 42.0 (CH_2); 33.9 (CH_2); 31.2 (CH_2); 28.0 (CH_2); 24.9 (CH_2); 24.6 (CH_2); 15.3 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1712 (C=O); 1124 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 366$; $[\text{MH}]^+ = 349$; $[\text{MH}-\text{EtOH}]^+ = 183$.

6-(3,3-Diethoxy-propyl)-5-nitromethyl-cyclohexa-1,2,4-triene**II.77**

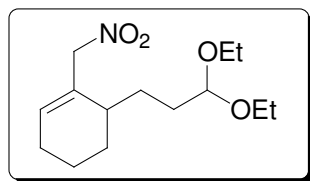
Réaction: Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant et placé sous agitation magnétique, sont introduits 400 mg de **II.76** (1.8 mmol, 1 eq.) dans 8.8 ml de nitrométhane. On ajoute 2 gouttes de *N,N*-diméthyléthylènediamine et on porte la solution à reflux pendant 12 heures. Le résidu obtenu après évaporation est chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : pentane 8/ acétate d'éthyle 2) pour donner 315 mg d'un mélange inséparable des deux régioisomères **II.77-a** et **II.77-b** (3:2) (rendement : 65%).

$C_{14}H_{25}NO_4$ $M = 271.18 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1555 (C- NO_2); 1371 (C-O).

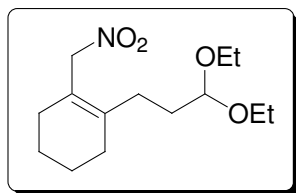
SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 289$; $[\text{MH}]^+ = 272$; $[\text{MH}-\text{HNO}_2]^+ = 225$.



II.77-a

RMN ^1H (δ , ppm) : 5.95 (t, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{}$); 5.03 (d, $J_{\text{AB}} = 12.8 \text{ Hz}$, 1H, CH_2N); (CDCl₃, 400 MHz) 4.72 (d, $J_{\text{AB}} = 12.8 \text{ Hz}$, 1H, CH_2N); 4.45 (m, 1H, OCHO); 3.63 (m, 2H, CH_2O); 3.49 (m, 2H, CH_2O); 2.20 (m, 1H, CH); 2.08 (m, 2H, CH_2); 1.72-1.32 (m, 8H, 4 CH_2); 1.20 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

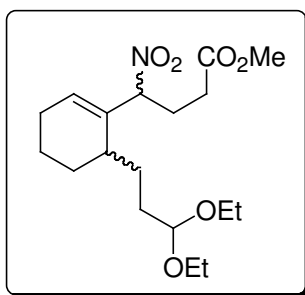
RMN ^{13}C (δ , ppm) : 134.8 ($\text{CH}=\text{}$); 131.9 (C_q); 102.8 (OCHO); 80.6 (CH_2N); 61.3 (CH_2O); 61.2 (CH_2O); 34.6 (CH); 30.9 (CH_2); 26.9 (CH_2); 26.5 (CH_2); 25.7 (CH_2); 18.6 (CH_2); 15.3 (CH_3).

**II.77-b**

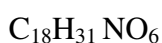
RMN ^1H (δ , ppm) : 4.99 (s, 2H, CH_2N); 4.42 (m, 1H, OCHO); 3.62 (m, 2H, CH_2O);
(CDCl_3 , 400 MHz) 3.48 (m, 2H, CH_2O); 2.17 (m, 1H, CH); 2.08 (m, 2H, CH_2); 1.72-
1.32 (m, 8H, 4 CH_2); 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 134.8 (Cq.); 121.5 (Cq.); 102.1 (OCHO); 77.7 (CH_2N); 61.3
(CDCl_3 , 100 MHz) (CH_2O); 61.2 (CH_2O); 34.6 (CH); 31.8 (CH_2); 29.6 (CH_2); 28.6
(CH_2); 28.4 (CH_2); 22.6 (CH_2); 22.6 (CH_2); 15.3 (CH_3).

4-[6-(3,3-Diethoxy-propyl)-cyclohexa-1,3,4-trienyl]-4-nitro-butyrac acid methyl ester

**II.78**

Réaction: A un mélange des **II.77-a,b** (904 mg, 3.3 mmol, 1 eq.) dans 5 ml d'acétonitrile, on ajoute 0.9 ml d'acrylate de méthyle (9.9 mmol, 3eq.) et 0.14 ml de triéthylamine (0.997 mmol, 0.3 eq.). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 8 heures. L'acétonitrile est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/acétate d'éthyle 1) pour donner 700 mg du composé **II.78** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4) (rendement : 59% (82%)).



$$M = 357.22 \text{ g mol}^{-1}$$

Produit : huile incolore

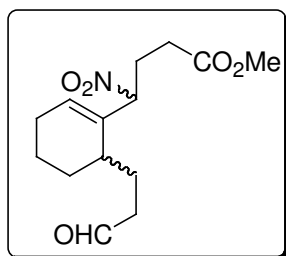
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 6.07 et 5.94 (t br, $J = 3.6$ Hz, 1H, CH=); 9.95 (m, 1H, CHN); 4.49 (m, 1H, OCHO); 3.70 (s br, 3H, OCH₃); 3.65 (m, 2H, CH₂O); 3.51 (m, 2H, CH₂O); 2.55-1.98 (m, 7H, CH/3CH₂); 1.75-1.29 (m, 8H, 4CH₂); 1.22 (m, 6H, 2CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 172.4, 172.3 (CO); 136.4, 135.3 (Cq.); 129.9, 127.5 (CH=); 102.8 (OCHO); 89.2, 88.6 (CHN); 61.4, 61.1 (CH₂O); 61.1, 60.9 (CH₂O); 51.8 (OCH₃); 36.9, 35.5 (CH); 31.5, 31.3 (CH₂); 30.3, 30.3 (CH₂); 29.1, 27.2 (CH₂); 26.9, 26.6 (CH₂); 26.0, 25.9 (CH₂); 25.4, 25.1 (CH₂); 17.6, 17.4 (CH₂); 15.3 (2CH₃).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 1741 (C=O); 1551 (C-NO₂); 1372 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 375$; $[\text{MH}]^+ = 358$; $[\text{MH}-\text{HNO}_2]^+ = 311$; $[\text{MH}-\text{MeOH}]^+ = 326$; $[\text{MH}-2\text{EtOH}]^+ = 266$.

4-Nitro-4-[6-(3-oxo-propyl)-cyclohexa-1,3,4-trienyl]-butyric acid methyl ester



II.79

Réaction: A un mélange de 600 mg du composé **II.78** (1.7 mmol, 1 eq.) dans 35 ml d'une solution acétone-eau 2:1 on ajoute à température ambiante 115 mg d'acide *p*-toluènesulfonique (0.605 mmol, 0.36 eq.). Le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant 2 heures, puis neutralisé avec une solution sat. de Na₂CO₃. Après évaporation de l'acétone sous vide et extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole 7/ acétate d'éthyle 3) pour donner 280 mg du composé **II.79** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4) (rendement : 58%).

C₁₄H₂₁NO₅

M = 283.14 g mol⁻¹

Produit :

huile incolore

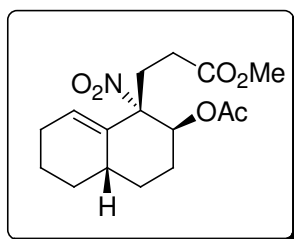
RMN ¹H (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 9.81 (s br, 1H, CH=O); 6.11 et 5.98 (CDCl₃, 400 MHz) (t, J = 3.6 Hz, 1H, CH=); 5.03 (m, 1H, CHN); 3.70 (s br, 3H, OCH₃); 2.58-1.80 (m, 9H, CH/4CH₂); 1.56 (m, 6H, 3CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 201.9, 201.7 (CO); 172.5, 172.4 (CO); 136.1, 134.9 (Cq.); 130.5, 127.7 (CH=); 88.7, 88.5 (CHN); 51.9 (OCH₃); 41.8, 41.6 (CH₂); 36.4, 35.4 (CH); 30.3, 30.3 (CH₂); 29.7, 26.6 (CH₂); 25.8, 25.8 (CH₂); 25.4, 25.0 (CH₂); 24.2, 23.9 (CH₂); 17.4, 17.3 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1749 (C=O); 1444 (C-NO₂); 1252 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 301; [MH]⁺ = 284; [MH-HNO₂]⁺ = 237.

3-((1*S*,2*S*,4*aS*)-2-Acetoxy-1-nitro-1,2,3,4,4*a*,5,6,7-octahydro-naphthalen-1-yl)-propionic acid methyl ester



II.80

Réaction: A un mélange de 250 mg du composé **II.79** (0.883 mmol, 1 eq.) dans 1.3 ml d'acétonitrile on ajoute à température ambiante 0.03 ml de DBU (0.177 mmol, 0.2 eq.) et on laisse le mélange sous agitation pendant 30 minutes. L'acétonitrile est évaporé et le résidu obtenu est repris dans du dichlorométhane (2 ml). Sous atmosphère inerte on y ajoute de l'anhydride acétique (0.4 ml, 4.4 mmol, 5 eq.) et du DMAP (11 mg, 0.088 mmol, 10%) à 0°C. On maintient l'agitation pendant 2 heures. L'excès d'anhydride acétique est détruit par addition de méthanol. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans une solution d'acide citrique puis est

extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate de éthyle 2) pour donner 173 mg du composé **II.80** (rendement : 60%, les 2 étapes).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ $M = 325.15 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

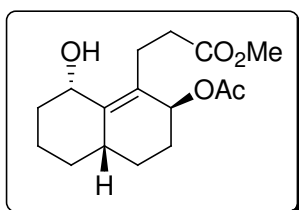
RMN ^1H (δ , ppm) : 5.63 (dd, $J = 11.6 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H, CHO); 5.33 (m, 1H, CH=); (CDCl₃, 400 MHz) 3.71 (s, 3H, OCH₃); 2.79 (m, 1H, CH₂); 2.63 (m, 1H, CH₂); 2.40-2.01 (m, 5H, CH/2CH₂); 1.99 (s, 3H, CH₃); 1.99-1.24 (m, 8H, CH/4CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 173.7 (CO); 169.3 (CO); 134.3 (Cq.); 125.3 (CH=); 98.6 (Cq.); 76.3 (CHO); 51.8 (OCH₃); 34.4 (CH); 30.4 (CH₂); 30.2 (CH₂); 28.9 (CH₂); 27.4 (CH₂); 25.3 (CH₂); 24.8 (CH₂); 20.8 (CH₃); 20.3 (CH₂).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 1750 (C=O); 1547 (C-NO₂); 1226 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 343$; $[\text{MH}]^+ = 326$; $[\text{MH}-\text{HNO}_2]^+ = 279$.

3-((2*S*,8*S*,4*aS*)-2-Acetoxy-8-hydroxy-2,3,4,4*a*,5,6,7,8-octahydro-naphthalen-1-yl)-propionic acid methyl ester



II.81

Réaction: Un mélange de composé nitré **II.80** (120 mg, 0.369 mmol, 1 eq.) et de DABCO (62 mg, 0.554 mmol, 1.5 eq.) dans 1.6 ml de *o*-dichlorobenzène est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 6:4 à 5:5) pour donner 61 mg de **II.81** (rendement : 56%).

C₁₆H₂₄O₅

M = 296.16 g mol⁻¹

Produit : solide blanc

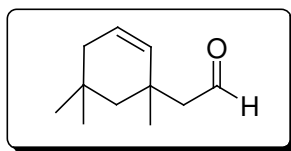
RMN ¹H (δ, ppm) : 5.27 (t, J = 4.8 Hz, 1H, CHO); 4.38 (m, 1H, CHO); 3.68 (s, 3H, CH₃); 3.01-2.45 (m, 4H, 2CH₂); 2.06 (s, 3H, CH₃); 2.07-1.24 (m, 11H, CH/5CH₂).

RMN ¹³C (δ, ppm) : 175.1 (CO); 170.9 (CO); 144.7 (Cq.); 125.9 (Cq.); 72.1 (CHO); 70.8 (CHO); 51.8 (OCH₃); 36.4 (CH); 33.4 (CH₂); 32.1 (CH₂); 31.1 (CH₂); 26.5 (CH₂); 25.6 (CH₂); 23.5 (CH₂); 21.4 (CH₂); 21.3 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) :	3477 (C-OH); 1734 (C=O); 1239 (C-O).
PF ($^{\circ}\text{C}$) :	56-63
SM (IC, NH_3), m/z :	$[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 314$; $[\text{MH}]^+ = 297$; $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 279$; $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{COOH}]^+ = 237$.
HMRS (IE) calc.	pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5 - \text{CH}_3\text{COOH}$) 236.1411; trouvé 236.1413.

Chapitre 3: Nouvelle méthodologie de synthèse d'allènes et de structures polycycliques à partir de radicaux propargyliques.

(1,5,5-Trimethyl-cyclohexen-2-yl)-acétaldéhyde⁹²



III.49

Réaction : Un mélange de 1'(\pm)-isophorol (4 g, 28.5 mmol, 1 eq.), de 23 ml de butylvinyléther (178.3 mmol, 6.25 eq.) et de 455 mg d'acétate mercurique (1.4 mmol, 0.05 eq.) sous atmosphère inerte est agité à reflux pendant 18 heures. L'excès de butylvinyléther et le butanol est éliminé par distillation. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur alumine neutre (éluant : éther de pétrole 9.5 / éther 0.5) pour donner 4,4 g **III.48**. Ce dernier est réparti dans plusieurs tubes en verre qui sont en suite scellés. Les tubes sont portés à 215°C pendant 40 minutes. L'aldéhyde, issu du réarrangement de Claisen, est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ dichlorométhane 10:0 à 6:4) pour donner 2.9 g de **III.49** (rendement : 62%).



$$M = 166.14 \text{ g mol}^{-1}$$

Produit : huile incolore très odorante

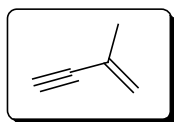
RMN ^1H (δ , ppm) : 9.76 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H, CHO); 5.68 (dt, $J = 10.1$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, CH=); 5.53 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CH=); 2.33 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H, CH₂); 1.79 (m, 2H CH₂); 1.48 (d, $J_{\text{AB}} = 13.9$ Hz, 2H, CH₂); 1.18 (s, 3H, CH₃); 0.99 (s, 3H, CH₃); 0.98 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 203.8 (CO); 133.2 (CH=); 125.6 (CH=); 56.6 (CH₂); 48.2 (CH₂); 38.7 (CH₂); 35.2 (C_q); 31.4 (CH₃); 30.0 (C_q); 29.2 (CH₃); 28.9 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1725 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 184$; $[\text{MH}]^+ = 167$.

2-méthyl-1-buten-3-yne⁹³



III.50

Réaction : A un mélange de 9.2 ml (0.097 mol) d'anhydride acétique et 0.17 ml d'acide sulfurique on ajoute à température ambiante 10 g de 3-méthyl-1-butyn-3-ol (0.119 mol, 1.2 eq.) goutte à goutte et sans dépasser 50°C à l'intérieur. Puis le mélange réactionnel est chauffé progressivement pendant 2 heures, jusqu'à distillation du produit **III.50** (PB=32-35°C), pour après être utilisé directement dans l'étape suivante.

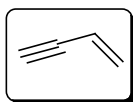


$$M = 98.11 \text{ g mol}^{-1}$$

Produit : huile incolore

RMN ^1H (δ , ppm) : 5.40 (s, 1H, $\text{CH}_2=$); 5.30 (s, 1H, $\text{CH}_2=$); 2.88 (s, 1H, $\text{CH}\equiv$); 1.91 (s, 3H, CH_3).
(CDCl_3 , 400 MHz)

3-buten-1-yne⁹⁴



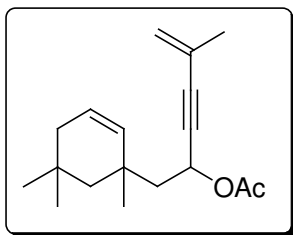
III.51

Réaction : A un mélange de 24 g (0.420 mol, 6 eq.) d'hydroxyde de potassium, 25 ml d'eau, 26 g de chlorure de triméthylbenzylammonium (0.014 mol, 0.2 eq.) et 0.15 ml de diméthylsulfoxyde à température ambiante, on ajoute goutte à goutte et pendant 30 minutes 7.4 ml (0.07 mol, 1eq.) de 1,4-dichloro-2-butene. Puis le mélange réactionnel est chauffé progressivement pendant 1 heure jusqu'à 90°C, et le produit III.54 se récupère par distillation dans un ballon à -50°C (PB= 3-6°C), pour après être utilisé directement dans l'étape suivante.

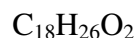
C_6H_{12} $M = 84.09 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

RMN ^1H (δ , ppm) : 5.78-5.75 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5.58-5.54 (m, 1H, $\text{CH}=$); 2.91 d, J=1.4 Hz, 1H, $\text{CH}\equiv$).
(CDCl_3 , 400 MHz)

Acetic acid 4-methyl-1-(1,5,5-trimethyl-cyclohex-2-enylmethyl)-pent-4-en-2-ynyl ester**III.54**

Réaction : A une solution de 1 ml de **III.50** (3.3 mmol, 1.1 eq.) dans 12 ml de tétrahydrofurane sous atmosphère inerte à -78°C , sont ajoutés 2.1 ml de *n*BuLi 1.6 M dans l'hexane (3.3 mmol, 1.1 eq.). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à -78°C , puis 500 mg de **III.40** (3.0 mmol, 1 eq.) sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 3 heures en remontant la température jusqu'à 0°C . Le mélange réactionnel est alors hydrolysé avec une solution sat. de NH_4Cl . La phase organique est extraite à l'éther, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est repris dans du dichlorométhane (8 ml) sous atmosphère inerte, et on y ajoute de l'anhydride acétique (0.9 ml, 9 mmol, 3 eq.) et du DMAP (36 mg, 0.3 mmol, 10%) à 0°C . On laisse agiter pendant 2 heures. L'excès d'anhydride acétique est détruit par addition de méthanol. Puis le mélange réactionnel est lavé avec une solution sat. de NaHCO_3 et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 577 mg de composé **III.54** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1.4:1) (rendement : 70%).



$M = 274.19 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

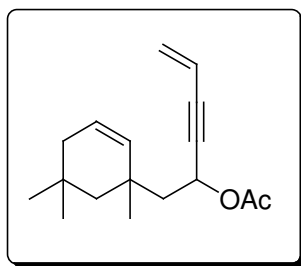
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.57 (m, 2H, 2CH=); 5.40 (m, 1H, CHO); 5.29 (m, 1H, CH=) ; 5.22 (m, 1H, CH₂=) ; 2.07 et 2.05 (s, 3H, CH₃CO); 1.88 (s, 3H, CH₃) ; 1.85-1.63 (m, 6H, 3CH₂); 1.08 et 1.07 (s, 3H, CH₃); 0.96 (s, 6H, 2CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 169.9 (CO); 134.2, 133.9 (CH); 126.3 (Cq.); 124.6, 124.5 (CH); 122.6, 122.5 (CH₂); 87.0 (Cq.); 86.5 (Cq); 62.2, 61.8 (CHO); 48.9, 48.5 (CH₂); 47.6, 47.3 (CH₂); 38.6, 38.4 (CH₂); 35.0, 34.9 (Cq); 31.9, 31.4 (CH₃); 30.0 (Cq); 29.4, 28.9 (CH₃); 28.8, 28.67 (CH₃) ; 23.3 (CH₃) ; 21.4 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1746 (C=O); 1231 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 292; [MH]⁺ = 275; [MH-CH₃COOH]⁺ = 215.

Acetic acid 1-(1,5,5-trimethyl-cyclohex-2-enylmethyl)-pent-4-en-2-ynyl ester



III.55

Réaction : A une solution de 2 ml de **III.51** (6.6 mmol, 1.1 eq.) dans 24 ml de tétrahydrofurane sous atmosphère inerte à -78°C, sont ajoutés 4.2 ml de *n*BuLi 1.6 M dans l'hexane (6.6 mmol, 1.1 eq.). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à -78°C, puis 1 g de

III.49 (6.0 mmol, 1 eq.) est ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 3 heures en remontant la température jusqu'à 0°C. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé avec une solution sat. de NH₄Cl. La phase organique est extraite à l'éther, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est repris dans du dichlorométhane (5 ml) sous atmosphère inerte, et on y ajoute de l'anhydride acétique (1.7 ml, 18.0 mmol, 3 eq.) et du DMAP (73 mg, 0.6 mmol, 10%) à 0°C. On laisse agiter pendant 2 heures. L'excès d'anhydride acétique est détruit par addition de méthanol. Puis le mélange réactionnel est lavé avec une solution sat. de NaHCO₃ et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 1.2 g de composé **III.55** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1.4:1) (rendement : 78%).



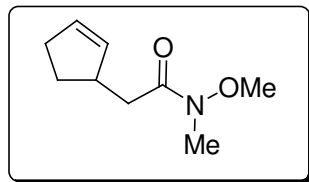
Produit : huile jaune

RMN ¹H (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.79 (m, 1H, CH=); 5.66-5.38 (m, 5H, 5CH); 2.07, 2.05 (s, 3H, CH₃CO); 1.96-1.24 (m, 6H, 3 CH₂); 1.08, 1.06 (s, 3H, CH₃); 0.96 (s, 6H, 2 CH₃).

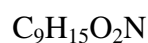
RMN ¹³C (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 169.9 (CO); 133.9, 133.7 (CH=); 127.8, 127.7 (CH₂=) ; 124.7, 124.5 (CH=); 116.6(CH=) ; 88.6, 88.5 (C≡); 83.9, 83.8 (C≡); 62.1, 61.8 (CHO); 48.8, 48.3 (CH₂); 47.6, 47.2 (CH₂); 38.7, 38.4 (CH₂); 35.0, 34.9 (C_q); 31.8, 31.3 (CH₃); 29.9 (C_q); 29.4, 28.8 (CH₃); 28.8, 28.6 (CH₃); 21.3 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹) (CCl₄) : 1744 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 278; [MH]⁺ = 261; [MH-CH₃COOH]⁺ = 201.

2-Cyclopent-2-enyl-N-methoxy-N-methyl-acetamide**III.56**

Réaction : A une solution d'acide cyclopent-2-enyl-acétique (1.91 ml, 15.9 mmol, 1 eq.) dans dichlorométhane (55ml) à 0°C sous atmosphère inerte, on ajoute 6.8 ml de chlorure d'oxalyle (79.3 mmol, 5 eq.) et une quantité catalytique de DMF. On laisse agiter pendant une heure et demi. Après évaporation du mélange réactionnel sous vide, le résidu est repris dans 54 ml de dichlorométhane sous atmosphère inerte et on y ajoute 1.7 mg de HN(OMe)Me·HCl (17.4 mmol, 1.1 eq.) et goutte à goutte de la pyridine distillée (2.82 ml, 34.9 mmol, 2.2 eq.) à 0°C. On laisse agiter pendant 3 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie sur une colonne de silice (éluant : éther de pétrole 7/ acétate d'éthyle 3) pour donner 2.3 g du composé **III.56** (rendement : 87%).



$$M = 169.11 \text{ g mol}^{-1}$$

Produit : huile orange

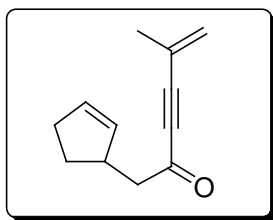
RMN ^1H (δ , ppm) : 5.79 (m, 1H, CH=); 5.74 (m, 1H, CH=); 3.71 (s, 3H, CH₃); 3.23 (s, 3H, CH₃); 3.18 (m, 1H, CH); 2.43 (m, 4H, 2CH₂); 2.19 (m, 1H, CH₂); 1.51 (m, 1H, CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 178.4, 174.4 (CO); 134.8, 133.9 (CH=); 132.0, 131.5 (CH=); 61.6 (CH₃); 41.7 (CH); 41.5 (CH₃); 40.0, 37.8 (CH₂); 31.8 (CH₂); 29.8, 29.6 (CH₂).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1670 ($\text{C}=\text{O}$).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 187$; $[\text{MH}]^+ = 170$.

1-Cyclopent-2-enyl-5-methyl-hex-5-en-3-yn-2-one



III.57

Réaction : A une solution de 3 ml de III.50 (3 ml, 10.7 mmol, 2 eq.) dans du tétrahydrofurane (13.3 ml) à -78°C sont ajoutés 9.7 ml de $n\text{BuLi}$ 1.6 M dans l'hexane (10.7 mmol, 2 eq.). Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à -78°C , puis 900 mg (5.3 mmol, 1 eq.) de l'amide III.56 sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 3 heures en remontant la température jusqu'à 0°C . Le mélange réactionnel est alors lavé avec une solution sat. de NH_4Cl est extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur une colonne de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate d'éthyle 2) pour donner 764 mg du composé III.57 (rendement : 83%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$

$M = 174.10 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune claire

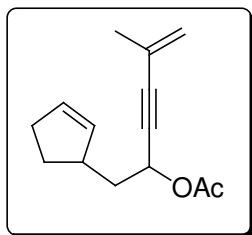
RMN ^1H (δ , ppm) : 5.82 (m, 1H, CH=); 5.72 (m, 1H, CH=); 5.63 (s br, 1H, CH=); 5.56 (m, 1H, CH=); 3.26 (m, 1H, CH), 2.74 (dd, J_{AB} = 16.0 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, CH₂); 2.64 (dd, J_{AB} = 16.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, CH₂); 2.39 (m, 2H, CH₂); 2.19 (m, 1H, CH₂); 1.99 (s, 3H, CH₃); 1.51 (m, 1H, CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 187.5 (CO); 133.4 (CH=); 131.7 (CH=); 127.5 (CH₂=); 124.8 (Cq.); 91.7 (Cq.); 86.9 (Cq.); 51.6 (CH₂); 41.4 (CH); 31.9 (CH₂); 29.6 (CH₂); 22.5 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1672 (C=O).

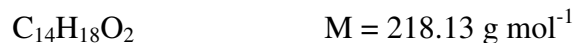
SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 192; [MH]⁺ = 175; [MH-H₂O]⁺ = 157.

Acetic acid 1-cyclopent-2-enylmethyl-4-methyl-pent-4-en-2-ynyl ester



III.58

Réaction : A une solution de **III.57** (274 mg, 2.2 mmol, 1 eq.) dans 4.3 ml de méthanol à 0°C sous atmosphère inerte, on ajoute 82 mg de NaBH₄ (2.2 mmol, 1 eq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante, puis évaporé sous vide. Le brut réactionnel est dilué dans l'éther et lavé avec une solution sat. de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est repris dans du dichlorométhane (4.3 ml) sous atmosphère inerte à 0°C et on y ajoute 0.61ml d'anhydride acétique (6.5 mmol, 6.6 mmol, 3 eq.) et 26 mg de DMAP (0.215 mmol, 10%). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures, puis dilué avec de l'eau est lavé avec une solution sat. de NaHCO₃ est de l'eau. La phase organique est extraite au dichlorométhane, puis séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur une colonne de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 395 mg du composé **III.58** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) (rendement : 82%).



Produit : huile jaune

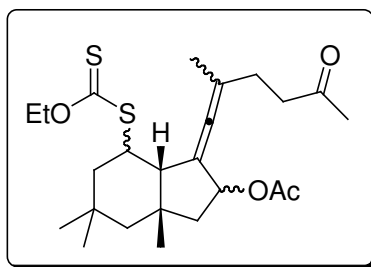
RMN ¹H (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.81 (m, 1H, CH=); 5.74 (m, 1H, CH=); 5.60 (m, 1H, CHO); 5.36 (s br, 1H, CH=); 5.29 (s br, 1H, CH=); 2.88 (m, 1H, CH); 2.39 (m, 2H, CH₂); 2.19 (m, 1H, CH₂); 2.14 (s, 3H, CH₃); 1.97 (m, 1H, CH₂); 1.93 (s, 3H, CH₃); 1.81 (m, 1H, CH₂); 1.53 (m, 1H, CH₂).

RMN ¹³C (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 171.6, 171.1 (CO); 134.1, 133.9 (CH=); 131.3, 131.15 (CH=); 126.1 (Cq.); 122.6 (CH₂=); 86.6 (Cq.); 85.8, 85.7 (Cq.); 63.7, 63.6 (CH); 42.0, 41.9 (CH); 41.1 (CH₂); 31.9, 31.8 (CH₂); 30.1, 29.9 (CH₂); 23.3 (CH₃); 21.1, 21.0 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹) (CCl₄) : 1741 (C=O); 1232 (C-O).

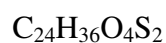
SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 236; [MH]⁺ = 219; [MH-CH₃COOH]⁺ = 159.

Acetic acid (3a*S*, 7a*S*)-7-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3a,5,5-trimethyl-1-(2-methyl-5-oxo-hex-1-enylidene)-octahydro-inden-2-yl ester



III.60

Réaction: La réaction est menée selon le protocole habituel d'addition radicalaire avec le DLP. Dans un ballon sous atmosphère inerte, on introduit 700 mg (2.6 mmol, 1 eq.) de **III.54**, 909 mg (5.1 mmol, 2 eq.) du xanthate **III.59** et 5.2 ml de 1,2-dichloroéthane (2ml/mmol). Après 30 minutes au reflux du solvant, on introduit 52 mg (0.130 mmol, 5%) de DLP toutes les heures et demi jusqu'à 30 % (0.780 mmol). Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 710 mg de **III.60** sous forme d'un mélange de 8 diastéréoisomères (rendement : 60%).



$$M = 452.21 \text{ g mol}^{-1}$$

Produit : huile jaune

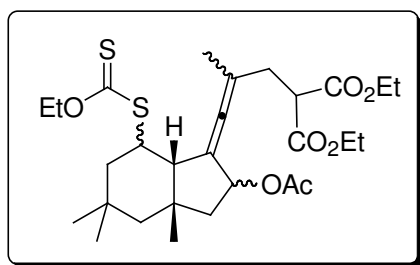
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères : 5.60 (m, 1H, CHO); 4.62 (m, 2H, CH_2O); 4.37-3.69 (m, 1H, CHS); 2.57 (m, 3H, CH_2 , CH); 2.22 (m, 2H, CH_2); 2.16-2.09 (m, 3H, CH_3); 2.03-1.99 (s, 3H, CH_3); 1.95-1.10 (m, 6H, 3 CH_2) ; 1.73-1.67 (m, 3H, CH_3); 1.46-1.38 (m, 3H, CH_3); 1.16-1.13(m, 3H, CH_3); 1.03-0.90 (m, 6H, 2 CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères : 215.7-214.2 (CS); 208.5-207.8 (CO); (CDCl₃, 100 MHz) 200.4-198.1 (Cq.); 170.2-170.6 (CO); 106.9-104.7 (Cq.); 104.4-101.9 (Cq.); 76.2-73.9 (CHO); 69.8-69.4 (CH₂O); 54.2-49.4 (CH₃); 48.9-41.2 (5CH₂); 39.4-38.2 (Cq.); 34.8-33.9 (CH); 32.9-32.3 (CH₃); 32.0-31.9 (Cq.); 30.1-29.7 (CH₃); 28.2-26.5 (CH₃); 27.8-27.5 (CH₂); 21.6-21.1 (CH₃); 19.8-19.1 (CH₃); 14.2-13.8 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1739 (C=O); 1720 (C=O); 1236 (C=S); 1050 (OC-S).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 470; [MH]⁺ = 453; [MH-CH₃COOH]⁺ = 392; [MH-HSC(S)OEt]⁺ = 331.

2-[3-((3a*S*,7a*S*)-2-Acetoxy-7-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3a,5,5-trimethyl-octahydro-inden-1-ylidene)-2-methyl-allyl]-malonic acid diethyl ester



III.62

Réaction: La réaction est menée selon le protocole habituel d'addition radicalaire avec le DLP. Dans un ballon sous atmosphère inerte, on introduit 500 mg (1.8 mmol, 1 eq.) de **III.54**, 1.0 g (3.7 mmol, 2 eq.) du xanthate **III.61** et 3.6 ml de 1,2-dichloroéthane (2ml/mmol).

Après 30 minutes au reflux du solvant, on introduit 36 mg (0.091 mmol, 5%) de DLP toutes les heures et demi jusqu'à 20 % (0.364 mmol). Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 680 mg de **III.62** sous forme d'un mélange de 8 diastéréoisomères (rendement : 68%).



Produit : huile jaune

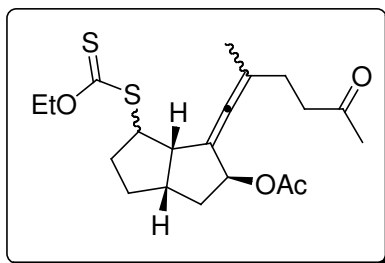
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.60 (m, 1H, CHO); 4.62 (m, 2H, CH_2O); 4.19 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}$); 4.35- 3.67 (m, 1H, CHS); 3.61-3.46 (m, 1H, CH); 2.53 (m, 3H, CH/CH_2); 2.07-2.00 (s, 3H, CH_3CO); 1.75-1.70 (m, 3H, CH_3); 1.47 (m, 3H, CH_3); 1.43- 1.13 (m, 6H, 3CH_2); 1.26 (m, 6H, 2CH_3); 1.11 (m, 3H, CH_3); 0.95 (m, 6H, 2 CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 215.9-213.8 (CS); 199.9-196.6 (Cq.); 170.8-170.3 (CO); 169.4-168.7 (2CO); 107.8-100.6 (2Cq.); 75.3-73.48 (CHO); 69.7-69.3 (CH_2O); 61.4 ($2\text{CH}_2\text{O}$); 54.6-49.9 (2CH); 49.1-46.2 (CH_2); 45.4-45.1 (CH_3); 44. 5-39.1 ($2\text{CH}_2/\text{Cq.}$); 34.9-33.7 (CH); 33.6-32.5 ($\text{CH}_2/\text{Cq.}$); 32.3-31.6 (CH_3); 29.5-29.0 (CH_2); 28.1-26.4 (2CH_3); 21.4-21.2 (CH_3); 19.7-19.1 (2CH_3); 13.9-13.8 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1735 ($3\text{C}=\text{O}$); 1235 ($\text{C}=\text{S}$); 1051 (OC-S).

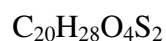
SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 572$; $[\text{MH}]^+ = 555$; $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{COOH}]^+ = 495$; $[\text{MH}-\text{HSC(S)OEt}]^+ = 433$.

Acetic acid (2*S*,3*aS*,6*aS*)-6-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-(2-methyl-5-oxo-hex-1-enylidene)-octahydro-pentalen-2-yl ester



III.63

Réaction: La réaction est menée selon le protocole habituel d'addition radicalaire avec le DLP. Dans un ballon sous atmosphère inerte, on introduit 200 mg (0.917 mmol, 1 eq.) de **III.58**, 196 mg (1.1 mmol, 1.1 eq.) du xanthate **III.59** et 1.8 ml de 1,2-dichloroéthane (2 ml/mmol). Après 30 minutes au reflux du solvant, on introduit 18 mg (0.046 mmol, 5%) de DLP toutes les heures et demi jusqu'à 30 % (0.276 mmol). Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 7/ acétate d'éthyle 3) pour donner 244 mg de **III.63** sous forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères (rendement : 67%).



$$M = 396.14 \text{ g mol}^{-1}$$

Produit : huile jaune

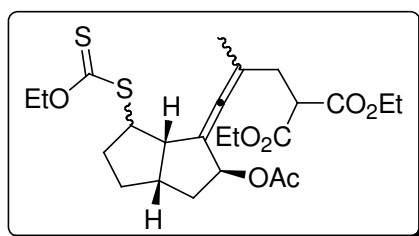
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.54 (m, 1H, CHO); 4.63 (q br, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂O); 3.94, 3.83 (m, 1H, CHS); 3.18, 3.04 (m, 1H, CH); 2.81, 2.65 (m, 1H, CH); 2.56 (t br, J= 7.3 Hz, 2H, CH₂); 2.28-1.50 (m, 8H, 4CH₂); 2.15, 2.14 (s, 3H, CH₃); 2.04 (m, 3H, CH₃); 1.76, 1.74 (s, 3H, CH₃); 1.42 (t br, J= 7.1 HZ, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 214.5-214.3 (CS); 208.2-207.9 (CO); (CDCl₃, 100 MHz) 196.5-195.4 (Cq.); 170.4-170.2 (CO); 108.2-107.5 (Cq.); 104.9-103.8 (Cq.); 78.3-75.8 (CHO); 69.6-69.4 (CH₂O); 56.4-55.9 (CHS); 51.4-50.8 (CH); 41.7-41.44 (CH₂); 39.9-38.9 (CH); 39.1-38.0 (CH₂); 32.3-32.0 (CH₂); 31.7-31.4 (CH₂); 29.9-29.8 (CH₃); 27.9-27.6 (CH₂); 21.3-21.2 (CH₃); 19.7-19.4 (CH₃); 13.7 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1736 (C=O); 1236 (C=S); 1054 (OC-S).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 414; [MH]⁺ = 397; [MH-CH₃COOH]⁺ = 337.

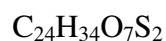
2-[3-((2*S*,3*aS*,6*aS*)-2-Acetoxy-6-ethoxythiocarbonylsulfanyl-hexahydro-pentalen-1-ylidene)-2-methyl-allyl]-malonic acid diethyl ester



III.64

Réaction: La réaction est menée selon le protocole habituel d'addition radicalaire avec le DLP. Dans un ballon sous atmosphère inerte, on introduit 200 mg (0.917 mmol, 1 eq.) de **III.58**, 308 mg (1.1 mmol, 1.2 eq.) du xanthate **III.61** et 1.8 ml de 1,2-dichloroéthane (2 ml/mmol). Après 30 minutes au reflux du solvant, on introduit 18 mg (0.046 mmol, 5%) de DLP toutes les heures et demi jusqu'à 30 % (0.276 mmol). Le solvant est ensuite évaporé et le résidu

est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 7/ acétate d'éthyle 3) pour donner 261 mg de **III.64** sous forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères (rendement : 57%).



$$M = 498.17 \text{ g mol}^{-1}$$

Produit : huile jaune

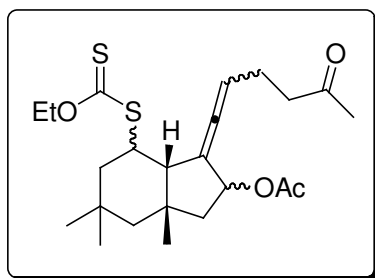
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.57-5.39 (m, 1H, CHO); 4.64 (m, 2H, CH_2O); 4.19 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}$); 3.94-3.81 (m, 1H, CHS); 3.50 (m, 1H, CH); 3.25-2.96 (m, 1H, CH); 2.84-2.56 (m, 3H, CH/ CH_2); 2.39-2.17 (m, 2H, CH_2); 2.07-2.01 (m, 3H, CH_3); 2.00-1.47 (m, 4H, 2CH_2); 1.79-1.77 (m, 3H, CH_3); 1.42 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, CH_3); 1.26 (m, 6H, 2CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 214.3-213.7 (CS); 196.4-194.3 (Cq.); 170.6-170.2 (CO); 169.1-18.7 (2CO); 109.2-108.7 (Cq.); 103.9-101.9 (Cq.); 78.9-75.3 (CHO); 69.4 (CH_2O); 61.6-61.3 ($2\text{CH}_2\text{O}$); 56.3-55.6 (CHS); 51.5-50.5 (2CH); 40.1- 38.4 (CH); 38.9-37.8 (CH_2); 32.9-30.7 (3CH_2); 21.4-21.2 (CH_3); 19.6-19.5 (CH_3); 14.1-13.8 (2CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1735 (C=O); 1235 (C=S); 1052 (OC-S).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 516$; $[\text{MH}]^+ = 499$.

Acetic acid (3aS, 7aS)-7-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3a,5,5-trimethyl-1-(5-oxo-hex-1-enylidene)-octahydro-inden-2-yl ester



III.65

Réaction: La réaction est menée selon le protocole habituel d'addition radicalaire avec le DLP. Dans un ballon sous atmosphère inerte, on introduit 200 mg (0.769 mmol, 1 eq.) de **III.55**, 274 mg (1.5 mmol, 2 eq.) du xanthate **III.59** et 1.5 ml de 1,2-dichloroéthane (2ml/mmol). Après 30 minutes au reflux du solvant, on introduit 15 mg (0.038 mmol, 5%) de DLP toutes les heures et demi jusqu'à 30 % (0.228 mmol). Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 168 mg de **III.65** sous forme d'un mélange de 8 diastéréoisomères (rendement : 50%).

$C_{23}H_{34}O_4S_2$ 438.19 g mol⁻¹

Produit : huile jaune

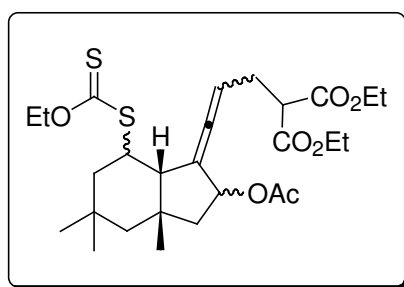
RMN ¹H (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.75-5.29 (m, 2H, CH=CHO); 4.62 (m, 2H, CH₂O); 4.08 - 3.70 (m, 1H, CHS); 2.55 (m, 3H, CH/CH₂); 2.30 - 1.02 (m, 8H, 4CH₂); 2.12 (m, 3H, CH₃) ; 2.03 -2.01 (m, 3H, CH₃); 1.40 (m, 3H, CH₃); 1.10 (m, 3H, CH₃); 0.94 (m, 6H, 2CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 214.4-214.1 (CS); 208.3-207.9 (CO); (CDCl₃, 100 MHz) 203.9-201.4 (Cq.); 170.9-168.8 (CO); 108.1-106.0 (Cq.); 94.2-90.8 (CH=); 75.4-73.9 (CHO); 69.8-69.5 (CH₂O); 54.2-48.9 (2CH); 47.4-42.3 (3CH₂); 38.6-38.4 (Cq.); 34.7-33.7 (CH₃); 32.9-32.8 (Cq.); 32.5-31.8 (2CH₃); 30.0-29.1 (CH₂); 28.6-27.2 (CH₂); 21.4-21.2 (2CH₃); 14.1-13.8(CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) : 1738 (C=O); 1721 (C=O); 1233 (C=S); 1051 (OC-S).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 456; [MH]⁺ = 439; [MH-CH₃COOH]⁺ = 378; [MH-HSC(S)OEt]⁺ = 317.

2-[3-((3a*S*, 7a*S*)-2-Acetoxy-7-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3a,5,5-trimethyloctahydro-inden-1-ylidene)-allyl]-malonic acid diethyl ester



III.66

Réaction: La réaction est menée selon le protocole habituel d'addition radicalaire avec le DLP. Dans un ballon sous atmosphère inerte, on introduit 400 mg (1.5 mmol, 1 eq.) de **III.55**, 828 mg (3.0 mmol, 2 eq.) du xanthate **III.61** et 3 ml de 1,2-dichloroéthane (2ml/mmol). Après 30 minutes au reflux du solvant, on introduit 26 mg (0.320 mmol, 5%) de DLP toutes les

heures et demi jusqu'à 30 % (0.228 mmol). Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 320 mg de **III.66** sous forme d'un mélange de 8 diastéréoisomères (rendement : 40%).



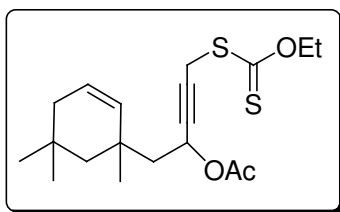
Produit : huile jaune

RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.72-5.30 (m, 2H, CH=CHO); 4.63 (CDCl₃, 400 MHz) (m, 2H, CH₂O); 4.18 (m, 4H, 2CH₂O); 4.07, 3.77 (m, 1H, CHS); 3.51 (m, 1H, CH); 2.57 (m, 2H, CH₂); 2.20-1.04 (m, 7H, CH/3CH₂); 2.04 (m, 3H, CH₃); 1.41 (m, 3H, CH₃); 1.26 (m, 6H, 2CH₃); 1.11 (m, 3H, CH₃); 0.95 (m, 6H, 2CH₃).

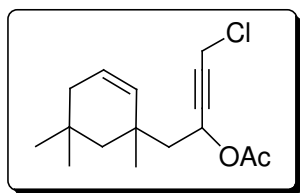
RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 215.3-213.6 (CS); 199.9-196.6 (Cq.); 173.4-172.9 (CO); 169.6-168.1 (2CO); 108.1-100.2 (Cq.); 93.7-91.8 (CH=); 75.5-73.3 (CHO); 69.9-69.4 (CH₂O); 62.5 (2CH₂O); 54.3-49.2 (2CH); 49.1-41.2 (2CH₂); 40.2-39.1 (Cq.); 34.9-33.7 (CH); 33.6-33.1 (Cq.); 32.8-32.2 (CH₂); 32.6-31.5 (CH₃); 29.5-29.0 (CH₂); 29.3-27.4 (2CH₃); 22.4-22.2 (CH₃); 19.6-19.3 (2CH₃); 13.7-13.4 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1735 (C=O); 1235 (C=S); 1051 (OC-S).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 558; [MH]⁺ = 541; [MH-CH₃COOH]⁺ = 481; [MH-HSC(S)OEt]⁺ = 419.

Acetic acid 4-ethoxythiocarbonylsulfanyl-1-(1,5,5-trimethyl-cyclohex-2-enylmethyl)-but-2-ynyl ester**III.68**

Réaction: A un mélange de 494 mg (6.6 mmol, 1,1 eq.) de chlorure de propargyle dans 24 ml de tétrahydrofurane à -78°C sous atmosphère inerte, sont ajoutés 4.2 ml (6.6 mmol, 1,1 eq.) de *n*BuLi 1.6M dans l'hexane. La solution est agitée à -78°C pendant 30 minutes, puis 1.00 g (6.0 mmol, 1 eq.) de l'aldéhyde **III.49** sont ajoutés goutte à goutte. On laisse ensuite remonter la température jusqu'à 0°C et au bout de 3 heures la réaction est terminée. La solution est alors acidifiée par une solution d'acide citrique (pH=4), puis extrait à l'éther. Après séchage de la phase organique sur Na₂SO₄, filtration, et évaporation sous vide des solvants, le résidu est repris dans du dichlorométhane (10.3 ml) sous atmosphère inerte, et on y ajoute de l'anhydride acétique (1.5 ml, 15.5 mmol, 3 eq.) et du DMAP (63 mg, 0.516 mmol, 10%) à 0°C. On laisse agiter pendant 2 heures. L'excès d'anhydride acétique est détruit par addition de méthanol. Puis le mélange réactionnel est lavé avec une solution sat. de NaHCO₃ et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau. Après séchage sur Na₂SO₄, filtration et évaporation sous vide des solvants, on obtient le dérivé chloré **III.67** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:0.7). Le résidu est utilisé sans autre purification.

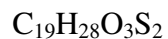
**III.67** $C_{16}H_{23}O_2Cl$ $M = 282.14 \text{ g mol}^{-1}$ **Produit :** huile jaune

RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.60 (m, 1H, CH=); 5.45 (m, 1H, CH=); 5.38 (m, 1H, CHO); 4.15 et 4.14 (s, 2H, CH₂Cl); 2.07 et 2.05 (s, 3H, CH₃CO); 1.92-1.31 (m, 6H, 3 CH₂); 1.08 et 1.06 (s, 3H, CH₃); 0.96 (s br, 6H, 2 CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1737 (C=O); 1228 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 300; [MH]⁺ = 283.

Le résidu est repris dans 6.6 ml d'acétone sous atmosphère inerte et on y ajoute à 0°C 1.3 g (7.9 mmol, 1.2 eq.) du sel de *O*-éthyle xanthogénate de potassium. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est lavé avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ éther 1) pour donner 1.4 g de **III.68** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:0.7) (rendement : 62%, les 3 étapes).



$M = 368.15 \text{ g mol}^{-1}$

Produit :huile jaune très odorante

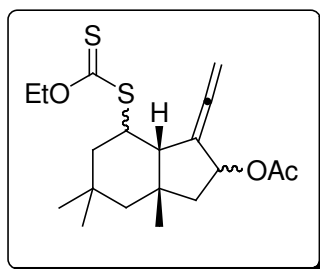
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.60-5.36 (m, 3H, 2CH=, CHO);
(CDCl_3 , 400 MHz) 4.66 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2O); 3.89 (m, 2H, CH_2S); 2.05, 2.03 (s, 3H, CH_3CO); 1.89-1.69 (m, 4H, 2 CH_2); 1.43 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1.56-1.22 (m, 2H, CH_2); 1.06 et 1.04 (s, 3H, CH_3); 0.95 (s br, 6H, 2 CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 212.1, 212.0 (CS), 169.9, 169.5 (CO); 133.7, 133.5 ($\text{CH} =$); 124.5, 124.2 ($\text{CH} =$); 82.1, 82.0 ($\text{C} \equiv$); 78.9, 78.8 ($\text{C} \equiv$); 70.1 (CH_2O); 61.6, 61.2 (CHO); 48.5, 48.1 (CH_2); 47.3, 47.1 (CH_2); 38.4, 38.2 (CH_2); 34.7, 34.6 (Cq); 31.5, 31.2 (CH_3); 29.7 (Cq); 29.1, 28.7 (CH_3); 28.5, 28.4 (CH_3); 24.7 (CH_2); 21.0 (CH_3); 13.6 (CH_3).

IR(ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1743 ($\text{C}=\text{O}$); 1235 ($\text{C}=\text{S}$); 1051.9 (OC-S).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH} + \text{NH}_3]^+ = 386$; $[\text{MH}]^+ = 369$, $[\text{MH} - \text{CH}_3\text{COOH}]^+ = 309$.

Acetic acid (3a*S*, 7a*S*)-7-ethoxythiocarbonylsulfanyl-3a,5,5-trimethyl-1-vinylidene-octahydro-inden-2-yl ester



III.69

Réaction: La réaction est menée selon le protocole habituel d'addition radicalaire avec le DLP. Dans un ballon sous atmosphère inerte, on introduit 400 mg (1.1 mmol, 1 eq.) de composé **III.68** et 4.4 ml de 1,2-dichloroéthane (4 ml/mmol). Après 30 minutes au reflux du solvant, on introduit 22 mg (0.055 mmol, 5%) de DLP toutes les heures et demi jusqu'à 30% (0.330 mmol). Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 285 mg de **III.69** sous forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères (rendement : 70%).

C₁₉H₂₈O₃S₂

M = 368.15 g mol⁻¹

Produit :

huile marron

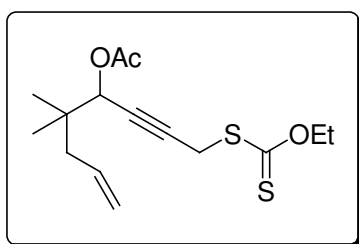
RMN ¹H (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.77-5.65 (m, 1H, CHO); 4.89-4.82 (m, 2H, CH₂=); 4.62 (m, 2H, CH₂O); 4.12-3.78 (m, 1H, CHS); 2.53-1.48 (m, 5H, CH/2CH₂); 2.02, 2.01 (s, 3H, CH₃CO); 1.40 (m, 3H, CH₃); 1.27-1.17 (m, 2H, CH₂); 1.15-0.84 (m, 9H, 3CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 214.1, 213.9 (CS), 207.6-205.5 (CDCl₃, 100 MHz) (Cq.); 170.6, 170.5 (CO); 105.4-103.1 (Cq.); 80.0-77.6 (CH₂=); 75.4-73.2 (CHO); 69.7-69.4 (CH₂O); 54.3-48.8 (2CH); 48.8-38.9 (3CH₂); 42.8, 42.7 (Cq.); 34.4-31.9 (2CH₃); 31.8, 31.7 (Cq.); 28.1-26.1 (CH₃); 21.3-20.9 (CH₃); 14.1-13.8 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1739 (C=O); 1232 (C=S); 1052 (OC-S).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 386; [MH]⁺ = 369, [MH-CH₃COOH]⁺ = 309; [MH-HSC(S)OEt]⁺ = 247.

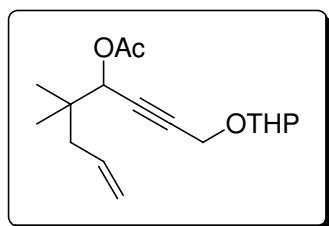
Acetic acid 1-(3-ethoxythiocarbonylsulfanyl-prop-1-ynyl)-2,2-dimethyl-pent-4-enyl ester



III.73

Réaction: A un mélange de 2 g (17.9 mmol, 1 eq.) de 2,2-diméthyl-pent-4-enal dans 27 ml de tétrahydrofurane (1.5 ml/mmol) à -78°C sous atmosphère inerte, sont ajoutés 12.3 ml (19.6 mmol, 1.1 eq.) de *n*BuLi 1.6M dans l'hexane. La solution est agitée à -78°C pendant 30 minutes, puis 2.8 g (19.6 mmol, 1.1) de **III.70** sont ajoutés goutte à goutte. On laisse ensuite remonter la température jusqu'à 0°C et au bout de 2 heures la réaction est terminée. La solution est alors

hydrolysée par une solution d'acide citrique (pH=4), puis extraite à l'éther. Après séchage de la phase organique sur Na₂SO₄, filtration, et évaporation sous vide de solvants, le résidu est repris dans du dichlorométhane (36 ml) sous atmosphère inerte, et on y ajoute de l'anhydride acétique (5.1 ml, 53.7 mmol, 3 eq.) et du DMAP (219 mg, 1.8 mmol, 10%) à 0°C. On laisse agiter pendant 2 heures. L'excès d'anhydride acétique est détruit par addition de méthanol. Puis le mélange réactionnel est lavé avec une solution sat. de NaHCO₃ et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau. Après séchage sur Na₂SO₄, filtration et évaporation sous vide des solvants, on obtient le composé **III.71**. Le résidu est utilisé sans autre purification.



III.71

C₁₇H₂₆O₄

M = 294.18 g mol⁻¹

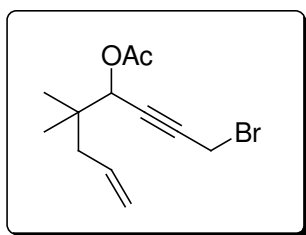
Produit : huile jaune claire

RMN ¹H (δ, ppm) : 5.77 (m, 1H, CH=); 5.17 (s br, 1H, CHO); 5.05 (m, 2H, CH₂=); 4.81 (CDCl₃, 400 MHz) (s br, 1H, CHO); 4.30 (s, 2H, CH₂O); 3.83 (m, 1H, CH₂O); 3.52 (m, 1H, CH₂O); 2.10 (s, 3H, CH₃); 2.12-1.53 (m, 8H, 4CH₂); 0.98 (s, 6H, 3CH₃).

IR (ν, cm⁻¹) (CCl₄) : 1756 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 312; [MH]⁺ = 295.

Le résidu est ajouté goutte à goutte à une solution de triphénylphosphine (5 g, 19.7 mmol, 1 eq.) dans 72 ml de dichlorométhane (4 ml/mmol) à 0°C sous atmosphère inerte. Puis 0.96 ml de brome (18.9 mmol, 1.05 eq.) ont été ajoutés et le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure et à température ambiante pendant 1 heure. Après lavage avec une solution sat. de NaHCO₃ et de l'eau, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée, pour donner le composé **III.72**. Le résidu est utilisé sans autre purification.

**III.72** $C_{12}H_{17}O_2Br$ $M = 272.04 \text{ g mol}^{-1}$ **Produit :** huile jaune claire

RMN ¹H (δ, ppm) : 5.78 (m, 1H, CH=); 5.16 (m, 1H, CHO); 5.08 (m, 2H, CH₂=); 3.94 (CDCl₃, 400 MHz) (s, 1H, CH₂Br); 3.93 (s, 1H, CH₂Br); 2.13 (m, 2H, CH₂); 2.11 (s, 3H, CH₃); 1.00 (s, 6H, 3CH₃).

IR (ν, cm⁻¹) (CCl₄) : 1761 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 290; [MH]⁺ = 273.

Le résidu est repris dans 17.9 ml d'acétone sous atmosphère inerte et on y ajoute à 0°C 3.4 g (21.5 mmol, 1.2 eq.) le sel de *O*-éthyle xanthogénate de potassium. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est lavé avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le brut

réactionnel est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 2.9 g du composé **III.73** (rendement : 52%, les 4 étapes).



Produit : huile jaune

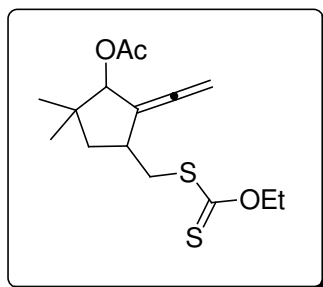
RMN ^1H (δ , ppm) : 5.75 (m, 1H, CH=); 5.10 (m, 1H, CHO); 5.05 (m, 2H, CH₂=); 4.11 (CDCl₃, 400 MHz) (q. J= 8.0 Hz, 2H, CH₂O); 3.89 (s, 1H, CH₂S); 3.88 (s, 1H, CH₂S); 2.09 (m, 2H, CH₂); 2.08 (s, 3H, CH₃); 1.42 (t, J=8.0 Hz, 3H, CH₃); 0.95 (s, 6H, 2CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 212.3 (CS); 170.1 (CO); 133.9 (CH=); 118.2 (CH₂=); 80.1 (C \equiv); (CDCl₃, 100 MHz) 79.7 (C \equiv); 70.9 (CHO); 70.4 (CH₂O); 42.9 (CH₂S); 38.0 (Cq.); 24.8 (CH₂); 22.9 (CH₃); 22.7 (CH₃); 20.9 (CH₃); 13.8 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1745 (C=O) ; 1227 (C=S) ; 1051 (OC-S).

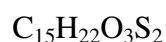
SM (IC, NH₃), m/z : [MNH₄]⁺ = 332; [MH]⁺ = 315; [MH-CH₃COOH]⁺ = 255.

Acetic acid 4-ethoxythiocarbonylsulfanylmethyl-2,2-dimethyl-5-vinylidene-cyclopentyl ester



III.74

Réaction: La réaction est menée selon le protocole habituel d'addition radicalaire avec le DLP. Dans un ballon sous atmosphère inerte, on introduit 1 g (3.2 mmol, 1 eq.) de composé **III.73** et 12.7 ml de 1,2-dichloroéthane (4 ml/mmol). Après 30 minutes au reflux du solvant, on introduit 64 mg (0.160 mmol, 5%) de DLP toutes les heures et demi jusqu'à 30% (0.960 mmol). Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : toluène 9.8/ acétate d'éthyle 0.2) pour donner 631 mg de **III.74** sous forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères (rendement : 63%).



$$M = 314.10 \text{ g mol}^{-1}$$

Produit : huile orange

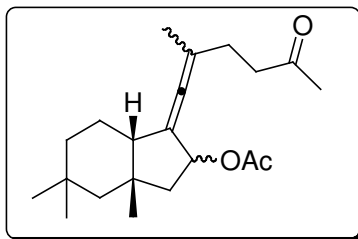
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.41-5.10 (m, 1H, CHO); 4.94 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 4.65 (m, 2H, CH_2O); 3.48 (m, 0.95H, CH_2S); 3.13 (m, 1.05H, CH_2S); 2.09, 2.08 (s, 3H, CH_3); 2.06-1.72 (3H, CH/ CH_2); 1.42 (m, 3H, CH_3); 0.98 (m, 6H, 2 CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 214.8-212.3 (CS); 206.3-203.0 (Cq.); (CDCl₃, 100 MHz) 170.6-170.0 (CO); 106.2-106.0 (Cq.); 83.1-76.6 (CHO); 80.5-75.3 (CH₂=); 70.3- 69.8 (CH₂O); 43.5-41.1 (2CHS); 38.7-37.5 (CH); 31.9-31.4 (Cq.); 26.5-23.7 (CH₃); 22.9-22.6 (CH₃); 21.4-20.9 (CH₃); 14.3-13.8 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1742 (C=O), 1233 (C=S) ; 1051 (OC-S).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 332; [MH]⁺ = 315; [MH-CH₃COOH]⁺ = 255; [MH-HSC(S)OEt]⁺ = 193.

Acetic acid (3a*S*,7a*S*)-3a,5,5-trimethyl-1-(2-methyl-5-oxo-hex-1-enylidene)-octahydro-inden-2-yl ester



III.75

Réaction: Dans un ballon sous atmosphère inerte, surmonté d'un réfrigérant et placé sous agitation magnétique, sont introduits 318 mg de **III.60** (0.704 mmol, 1 eq.) dans 7.0 ml de toluène (10ml/mmol). On porte la solution à reflux pendant 30 minutes, puis on descend la température du bain à 100 °C. On ajoute alors 12 mg d'AIBN (0.070 mmol, 0.1 eq.) et 0.28 ml de Bu₃SnH (1.1 mmol, 1.5 eq.) goutte à goutte, puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 100 °C pendant une heure et demi. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est

chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle 9.5:0.5 à 8:2) pour donner 187 mg du produit désiré **III.75** (rendement : 80%) sous forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères.



Produit : huile jaune

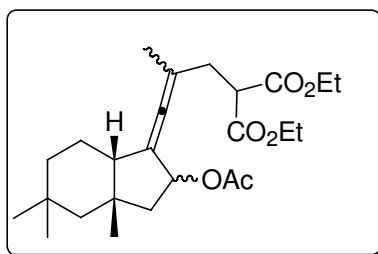
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.62 (m, 1H, CHO); 2.60–2.18 (m, 5H, CH, 2CH₂); 2.17-2.13 (m, 3H, CH₃); 2.05-2.01 (s, 3H, CH₃); 1.74-1.71 (m, 3H, CH₃); 1.81-1.04 (m, 8H, 4CH₂); 1.16-1.03 (m, 3H, CH₃); 0.96-0.84 (m, 6H, 2 CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 208.0-207.8 (CO); 197.1-196.6 (Cq.); 170.6-170.5 (CO) ; 108.5-108.2 (Cq); 103.8-103.1 (Cq); 75.4-74.1 (CH); 48.8-46.2 (2CH₂); 48.5-46.8 (CH₃); 42.1- 41.3 (CH₂); 40.1-39.3 (Cq); 35.3-32.9 (CH₂); 34.5-27.3 (CH/2CH₃); 30.5-30.3 (Cq); 27.8-27.6 (CH₂); 25.1-21.2 (CH₃); 23.4-20.6 (CH₂); 19.4-18.9 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1736 (C=O); 1721 (C=O); 1238 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 350; [MH]⁺ = 333; [MH-CH₃COOH]⁺ = 273.

2-[3-((3a*S*,7a*S*)-2-Acetoxy-3a,5,5-trimethyl-octahydro-inden-1-ylidene)-2-methylallyl]-malonic acid diethyl ester



III.76

Réaction: Dans un ballon sous atmosphère inerte, surmonté d'un réfrigérant et placé sous agitation magnétique, sont introduits 200 mg de **III.62** (0.361 mmol, 1 eq.) dans 3.6 ml de toluène (10ml/mmol). On porte la solution à reflux pendant 30 minutes, puis on descend la température du bain à 100 °C. On ajoute alors 6 mg d'AIBN (0.036 mmol, 0.1 eq.) et 0.14 ml de Bu₃SnH (0.542 mmol, 1.5 eq.) goutte à goutte, puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 100 °C pendant une heure et demi. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant : pentane/ acétate d'éthyle 9.5:0.5 à 8:2) pour donner 137 mg du produit désiré **III.76** (rendement : 87%) sous forme d'un mélange de 4 diastéréoisomères.

C₂₅H₃₈O₆

M = 434.27 g mol⁻¹

Produit : huile jaune

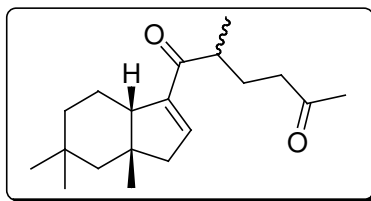
RMN ¹H (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.56 (m, 1H, CHO); 4.19 (m, 4H, 2CH₂O); 3.51 (m, 1H, CH); 2.52-1.01 (m, 11H, CH/5CH₂); 2.05-2.00 (m, 3H, CH₃CO); 1.75 (m, 3H, CH₃); 1.26 (m, 6H, 3CH₂); 1.16-1.08 (m, 3H, CH₃); 0.96-0.83 (m, 6H, 2CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 197.5-196.4 (Cq); 170. 9-170.5 (CO); 169. 5-168.8 (2CO); 110.6-109.4 (Cq); 102.4-101.4 (Cq); 75.2-74.6 (CH); 61.4 -61.2 (2CH₂); 51.1-50.1 (CH); 48.7-45.5 (2CH₂); 47.9-46.6 (CH₃); 40.2-40.0 (Cq); 35.7-29.6 (2CH₂); 34.6-31.8 (CH); 30.7-26.9 (2CH₃); 30.5-30.1 (Cq); 23.9 -20.5 (CH₂); 23.4-18.9 (2CH₃); 14.0-13.6 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1734 (C=O); 1238 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 452; [MH]⁺ = 435.

2-Methyl-1-((3a*S*,7a*S*)-3a,5,5-trimethyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3*H*-inden-1-yl)-hexane-1,5-dione



III.77

Réaction : Une solution de composé III.75 (208 mg, 0.627 mmol) dans un mélange acide acétique-eau (4 ml, 9 :1) est chauffé à reflux pendant une heure et demi. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est ensuite évaporé et chromatographié sur une colonne de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 97 mg de III.77 sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) (rendement : 53%).

$C_{19}H_{30}O_2$ $M = 290.22 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile marron

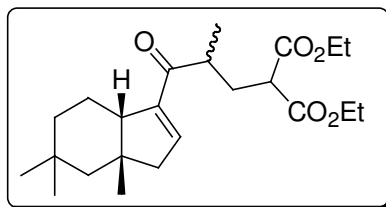
RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères : 6.62 (t, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, CH=); 3.16 (m, 1H, CH₂); 2.63 (m, 1H, CH₂); 2.40 (m, 3H, CH/CH₂); 2.12 et 2.11 (m, 3H, CH₃CO) ; 1.92 (m, 2H, CH₂); 1.66 (m, 2H, CH₂); 1.45 (m, 1H, CH₂); 1.36-1.13 (m, 4H, 2CH₂); 1.10 et 1.07 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 3H, CH₃); 1.00 et 0.98 (m, 3H, CH₃); 0.94 et 0.93 (m, 6H, 2CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 208.7 (CO); 202.9 (CO); 148.9, 148.8 (Cq); 142.2, 141.9 (CH=); 49.2, 48.9 (CH); 47.5 (CH₂); 46.3, 46.1 (CH₂); 41.2, 40.8 (CH₂); 41.1 (Cq); 40.4, 40.1 (CH); 36.3, 36.1 (CH₂); 32.9, 32.5 (CH₃); 31.7, 31.5 (CH₃); 30.3, 30.3 (Cq); 29.9 (CH₃); 28.6, 28.2 (CH₃); 27.7, 27.1 (CH₂); 25.1, 24.5 (CH₂); 18.1, 17.5 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 1718 (C=O); 1663 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 308$; $[MH]^+ = 291$.

2-[2-Methyl-3-oxo-3-((3a*S*,7a*S*)- 3a,5,5-trimethyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3*H*-inden-1-yl)-propyl]-malonic acid diethyl ester



III.78

Réaction : Une solution de composé **III.76** (180 mg, 0.415 mmol) dans un mélange acide acétique-eau (10 ml, 9 :1) est chauffé à reflux pendant une heure et demi. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est ensuite évaporé et chromatographié sur une colonne de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner 81 mg du composé **III.78** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4) (rendement : 50%).

$C_{23}H_{36}O_5$

$M = 392.26 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

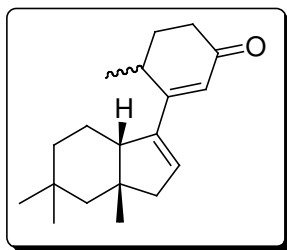
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 6.63, 6.60 (m, 1H, CH=); 4.18 (m, 4H, 2CH₂); 3.32 (m, 1H, CH); 3.17 (m, 1H, CH); 2.63 (m, 1H, CH₂); 2.41 (m, 1H, CH); 2.27 (m, 1H, CH₂); 2.08 (m, 1H, CH₂); 1.85 (m, 2H, CH₂); 1.43 (m, 1H, CH₂); 1.27 - 1.13 (m, 4H, 2CH₂); 1.25 (m, 6H, 2CH₃) ; 1.11, 1.09 (m, 3H, CH₃) ; 1.00, 0.95 (m, 3H, CH₃) ; 0.93, 0.91 (m, 6H, 2CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 202.2, 202.0 (CO); 169.5, 169.4 (CO); 169.2, 169.1 (CO) ; 148.7, 148.7 (Cq); 142.5, 142.2 (CH=); 61.4, 61.3 (2CH₂); 49.8, 49.7 (CH); 49.2, 48.9 (CH); 47.5, 47.4 (CH₂); 46.5, 46.0 (CH₂); 41.2 (Cq.); 39.9, 38.7 (CH); 36.3, 36.1 (CH₂); 33.1, 32.4 (CH₃); 32.4, 31.8 (CH₂); 31.8, 31.4 (CH₃); 30.3, 30.2 (Cq); 28.7, 27.9 (CH₃); 25.1, 24.3 (CH₂); 18.2, 17.7 (CH₃); 14.1 (2CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1733 (C=O); 1664 (C=O); 1237 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 410; [MH]⁺ = 393.

4-Methyl-3-((3a*S*,7a*S*)- 3a,5,5-trimethyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3*H*-inden-1-yl)-cyclohex-2-enone



III.79

Réaction: A un mélange de composé **III.77** (100 mg, 0.345 mmol, 1 eq.) dans 0.42 ml (2ml/mmol) de méthanol, sont ajoutés 0.16 ml de DBU (1.0 mmol, 3 eq.). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 heures, puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate d'éthyle 2) pour donner 77 mg de **III.79** (rendement : 82%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4).

$C_{19}H_{28}O$ $M = 272.21 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères : 6.19, 6.12 (t, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H, CH=); (CDCl₃, 400 MHz) 5.88, 5.57 (s, 1H, CH=); 2.87 (m, 1H, CH); 2.72 (m, 1H, CH₂); 2.56 (m, 1H, CH₂); 2.36 (m, 1H, CH₂); 2.26 (m, 1H, CH); 2.16 (m, 2H, CH₂); 2.02 (m, 1H, CH₂); 1.89 (m, 2H, CH₂); 1.81 (m, 1H, CH₂); 1.51 (m, 1H, CH₂); 1.26, 1.22 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, CH₃); 1.11 (m, 2H, CH₂); 0.98-0.92 (m, 9H, 3CH₃).

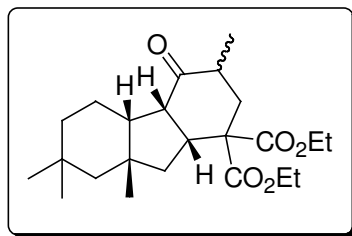
RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 200.5, 200.4 (CO); 160.3, 160.0 (Cq.); 147.2, 147.1 (Cq.); 134.7, 133.7 (CH=); 123.3 (CH); 50.3, 49.7 (CH); 47.6, 47.5 (CH₂); 45.4, 44.6 (CH₂); 41.8, 41.3 (Cq); 36.9, 36.6 (CH₂); 34.6, 33.9 (CH₃); 32.8, 32.6 (CH₃); 32.6, 32.5 (CH₂); 30.6, 30.5 (Cq.); 29.8, 29.4 (CH); 29.3, 29.2 (CH₂); 27.2, 26.5 (CH₃); 26.9, 25.8 (CH₂); 19.1, 18.6 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1664 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 290$; $[MH]^+ = 273$.

HMRS (IE) calc. pour $C_{19}H_{28}O$ 272.2140; trouvé 272.2129.

(4a*S*,4b*R*,8a*R*,9a*R*)-3,7,7,8a-Tetramethyl-4-oxo-dodecahydro-fluorene-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester



III.80

Réaction: A un mélange de composé **III.78** (80 mg, 0.202 mmol, 1 eq.) dans 0.40 ml (2ml/mmol) d'éthanol, sont ajoutés 0.09 ml de DBU (0.606 mmol, 3 eq.). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 heures, puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate d'éthyle 2) pour donner 52 mg de **III.80** (rendement : 65%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1).

C₂₃H₃₆O₅

M = 392.26 g mol⁻¹

Produit : huile incolore

RMN ¹H (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 4.19 (m, 4H, 2CH₂); 3.41, 2.89 (t br, (CDCl₃, 400 MHz) J = 8.8 Hz, 1H, CH); 3.26 (m, 1H, CH₂); 2.31 (m, 1H, CH₂); 2.08 (m, 2H, CH/CH₂); 1.91 (m, 2H, CH/CH₂); 1.69-1.08 (m, 7H, CH/3CH₂); 1.26 (m, 6H, 3CH₂); 1.14 (m, 3H, CH₃); 0.99-0.88 (m, 9H, 3CH₃).

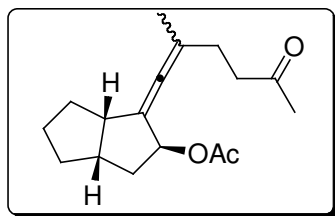
RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 215.5, 212.9 (CO); 171.8, 171.6 (CO); 170.4, 170.2 (CO); 61.7 (CH₂O); 61.3, 61.2 (CH₂O); 55.8, 55.5 (Cq.); 53.9, 52.6 (CH); 50.1, 47.1 (CH); 46.4, 45.8 (CH₂); 41.2, 39.9 (Cq.); 40.8, 40.3 (CH₂); 39.9, 39.4 (CH); 38.4, 38.1 (CH₂); 34.9, 34.0 (CH); 32.8, 32.2 (CH₂); 30.2, 29.4 (CH₃); 30.1, 30.0 (Cq); 28.5, 27.5 (CH₃); 23.5, 21.7 (CH₂); 16.9, 15.4 (CH₃); 14.1, 14.0 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1731 (C=O), 1241 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 410; [MH]⁺ = 393; [MH-HCOOEt]⁺ = 319.

HMRS (IE) calc. pour C₂₃H₃₆O₅ 392.2563; trouvé 392.2567.

Acetic acid (2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-(2-methyl-5-oxo-hex-1-enylidene)-octahydro-pentalen-2-yl ester



III.81

Réaction: Dans un ballon sous atmosphère inerte, surmonté d'un réfrigérant et placé sous agitation magnétique, sont introduits 200 mg de **III.63** (0.556 mmol, 1 eq.) dans 5.6 ml de toluène (10ml/mmol). On porte la solution à reflux pendant 30 minutes, puis on descend la température du bain à 100 °C. On ajoute alors 12 mg d'AIBN (0.056 mmol, 0.1 eq.) et 0.24 ml de

Bu₃SnH (0.834 mmol, 1.5 eq.) goutte à goutte, puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 100 °C pendant une heure et demi. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle 9.5 :0.5 à 8 :2) pour donner 104 mg du produit désiré **III.81** (rendement : 68%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4).

C₁₇H₂₄O₃ M = 276.17 g mol⁻¹

Produit : huile jaune

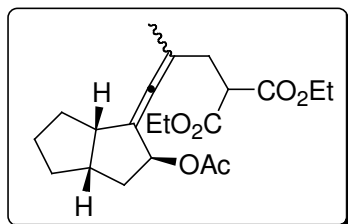
RMN ¹H (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.48 (m, 1H, CHO); 3.12 (dt, J= 2.4 Hz, J= 9.0 Hz, 0.4H, CH); 3.04 (t br, J= 9.2 Hz, 0.6H, CH); 2.66 (m, 1H, CH); 2.51 (m, 2H, CH₂); 2.36-1.26 (m, 10H, 5CH₂); 2.14, 2.13 (s, 3H, CH₃); 2.04, 2.02 (s, 3H, CH₃); 1.72, 1.71 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (δ, ppm) : mélange de diastéréoisomères: 208.4, 208.1 (CO); 196.1, 195.8 (Cq.); 170.5 (CO); 110.6, 110.2 (Cq.); 102.6 (Cq.); 79.3, 78.9 (CHO); 45.2, 45.0 (CH); 41.7, 41.2 (CH₂) ; 40.9, 40.8 (CH); 39.2, 39.0 (CH₂); 33.7-33.3 (2CH₂); 29.9, 29.8 (CH₃); 27.8, 27.7 (CH₂); 25.4, 25.1 (CH₂); 21.4, 21.1 (CH₃); 19.6, 19.4 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹) (CCl₄) : 1736 (C=O); 1721 (C=O); 1239 (C-O).

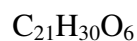
SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 294; [MH]⁺ = 277; [MH-CH₃COOH]⁺ = 217.

2-[3-((2*S*,3*aS*,6*aS*)-2-Acetoxy-hexahydro-pentalen-1-ylidene)-2-methyl-allyl]-malonic acid diethyl ester



III.82

Réaction: Dans un ballon sous atmosphère inerte, surmonté d'un réfrigérant et placé sous agitation magnétique, sont introduits 160 mg de **III.64** (0.321 mmol, 1 eq.) dans 3.2 ml de toluène (10ml/mmol). On porte la solution à reflux pendant 30 minutes, puis on descend la température du bain à 100 °C. On ajoute alors 5 mg d'AIBN (0.032 mmol, 0.1 eq.) et 0.13 ml de Bu₃SnH (0.482 mmol, 1.5 eq.) goutte à goutte, puis le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 100 °C pendant une heure et demi. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant : pentane/acétate d'éthyle 9.5:0.5 à 8:2) pour donner 90 mg du produit désiré **III.82** (rendement : 74%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1.1:1).



M = 378.20 g mol⁻¹

Produit : huile jaune

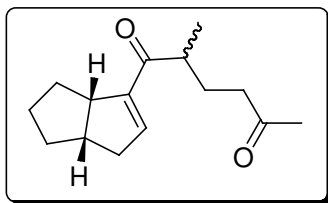
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.51 (m, 0.52H, CHO); 5.39 (m, 0.48H, CHO); 4.17 (m, 4H, 2CH₂O); 3.55 (dd, J= 9.4 Hz, J= 5.4 Hz, 0.52H, CH), 3.43 (dd, J= 8.6 Hz, J= 6.2 Hz, 0.48H, CH), 3.11 (dt, J= 2.8 Hz, J= 9.2 Hz, 0.48H, CH); 3.00 (t br, J= 9.4 Hz, 0.52H, CH); 2.58 (m, 3H, CH/CH₂); 2.04, 2.00 (s, 3H, CH₃); 1.98- 1.34 (m, 8H, 4CH₂); 1.74-1.72 (s, 3H, CH₃); 1.26 (m, 6H, 2CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 195.7, 195.4 (CO); 170.7, 170.4 (Cq.); 169.4, 169.2 (CO); 168.9, 168.8 (CO); 111.6, 111.2 (Cq.); 100.9, 100.7 (Cq.); 79.5, 78.7 (CH); 61.5, 61.4 (CH₂O); 61.3, 61.2 (CH₂O); 50.6, 50.5 (CH); 45.1 (CH); 41.1, 40.8 (CH); 39.1, 39.0 (CH₂); 33.5, 33.4 (CH₂); 33.3, 33.2 (CH₂); 32.8, 32.6 (CH₂); 25.2, 25.1 (CH₂); 21.4, 21.3 (CH₃); 19.6, 19.5 (CH₃); 14.1, 14.0 (2CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1735 (C=O); 1235 (C-O).

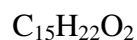
SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 396; [MH]⁺ = 379; [MH-CH₃COOH]⁺ = 319.

1-(3a*S*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-Hexahydro-pentalen-1-yl-2-methyl-hexane-1,5-dione



III.83

Réaction : Une solution de composé **III.81** (200 mg, 0.725 mmol, 1 eq.) dans un mélange acide acétique-eau (7 ml, 9:1) est chauffé à reflux pendant une heure et demi. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est ensuite évaporé et chromatographié sur une colonne de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate d'éthyle 2) pour donner 94 mg du composé **III.83** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) (rendement : 55%).



$$M = 234.16 \text{ g mol}^{-1}$$

Produit : huile jaune

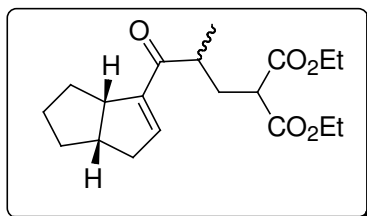
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 6.63 (m, 0.5H, CH=); 6.59 (m, 0.5H, CH=); 3.37 (m, 1H, CH); 3.14 (m, 1H, CH); 2.85-2.71 (m, 2H, CH/CH₂); 2.44-2.14 (m, 3H, 2CH₂) ; 2.11, 2.10 (s, 3H, CH₃); 2.02-1.29 (m, 8H, 4CH₂); 1.07, 1.06 (d, J= 6.8 Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 208.7, 208.5 (CO); 202.7, 202.6 (CO); 147.7, 147.3 (Cq.); 142.8, 142.5 (CH=); 49.1, 48.9 (CH); 41.1 (CH₂); 41.1, 40.8 (CH₂); 40.6, 40.4 (CH); 40.3 (CH); 35.4, 35.3 (CH₂); 32.6, 32.4 (CH₂); 29.9, 29.8 (CH₃); 27.7, 26.9 (CH₂) ; 25.7, 25.6 (CH₂); 17.9, 17.3 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1718.8 (C=O); 1664.6 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MNH₄]⁺ = 252; [MH]⁺ = 235.

2-((3a*S*,6a*S*)-3-3a,4,5,6,6a-Hexahydro-pentalen-1-yl-2-methyl-3-oxo-propyl)-malonic acid diethyl ester



III.84

Réaction : Une solution de composé **III.82** (200 mg, 0.529 mmol, 1 eq.) dans un mélange acide acétique-eau (5 ml, 9 :1) est chauffée à reflux pendant une heure et demi. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est ensuite évaporé et chromatographié sur une colonne de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate d'éthyle 2) pour donner pour donner 109 mg du composé **III.84** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1.1:1) (rendement : 61%).

$C_{19}H_{28}O_5$

$M = 336.19 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

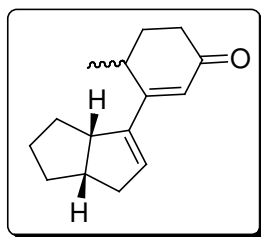
RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 6.62 (s br, 0.52H, CH=); 6.59 (s br, 0.48H, CH=); 4.18 (m, 4H, 2CH₂O); 3.34 (m, 2H, 2CH); 3.16 (m, 1H, CH); 2.82 (m, 2H, CH/CH₂); 2.31-1.43 (m, 9H, 5CH₂); 1.26 (s, 6H, 2CH₃); 1.10 (m, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 201.7, 201.6 (CO); 169.5, 169.4 (CO); 169.2, 169.1 (CO); 147.2, 147.1 (Cq.); 143.1, 142.7 (CH=); 61.5-61.4 (2CH₂O) ; 49.8, 49.7 (CH); 49.1, 48.9 (CH); 41.2 (CH₂); 40.4, 40.3 (CH); 39.2, 38.9 (CH); 35.4, 35.3 (CH₂); 32.6, 32.4 (CH₂); 32.3, 31.7 (CH₂); 25.7, 25.6 (CH₂); 18.1, 17.7 (CH₃); 14.1 (2CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1732 (2C=O); 1665 (C=O); 1238 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 354; [MH]⁺ = 337.

3-(3a*S*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-Hexahydro-pentalen-1-yl-4-methyl-cyclohex-2-enone



III.85

Réaction: A un mélange de composé **III.83** (100 mg, 0.427 mmol, 1 eq.) dans 0.9 ml (2ml/mmol) de méthanol, sont ajoutés 0.20 ml de DBU (1.3 mmol, 3 eq.). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 heures, puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate d'éthyle 2) pour donner 60 mg de **III.85** (rendement : 65%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1:1).

$C_{15}H_{20}O$ $M = 216.15 \text{ g mol}^{-1}$ **Produit :**huile incolore

RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 6.18 (s br, 0.5H, CH=); 6.14 (s br, 0.5H, CH=); 5.87 (m, 1H, CH=); 3.33-3.20 (m, 1H, CH); 2.81 (m, 3H, CH/CH₂); 2.61-2.15 (m, 5H, CH/2CH₂); 1.92-1.33 (m, 6H, 3CH₂); 1.28 (d, J= 7.2 HZ, 1.5H, CH₃); 1.21 (d, J= 7.2 HZ, 1.5H, CH₃).

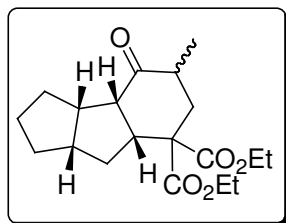
RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 200.5 (CO); 160.3, 159.9 (Cq.); 145.1 (Cq.); 135.7, 134.7 (CH=); 123.9, 123.8 (CH=); 49.6, 49.5 (CH); 41.4, 40.9 (CH); 41.1, 41.0 (CH₂); 35.4, 35.2 (CH₂); 33.2, 32.6 (CH₂); 32.5 (CH₂); 30.1, 29.6 (CH); 29.5, 29.3 (CH₂); 26.1, 25.9 (CH₂); 19.3, 18.5 (CH₃).

IR(v, cm⁻¹) (CCl₄) : 1657 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 234; [MH]⁺ = 217.

HMRS (IE) calc. pour C₁₅H₂₀O 216.1514; trouvé 216.1519

2-((3a*S*,3b*S*,7a*S*,8a*S*)-5-Methyl-4-oxo-dodecahydro-cyclopenta[*a*]inden-7-yl)-malonic acid diethyl ester



III.86

Réaction: A un mélange de composé **III.84** (100 mg, 0.298 mmol, 1 eq.) dans 0.6 ml (2ml/mmol) d'éthanol, sont ajoutés 0.15 ml de DBU (0.894 mmol, 3 eq.). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 heures, puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate d'éthyle 2) pour donner 50 mg de **III.86** (rendement : 50%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1.1:1).

$C_{19}H_{28}O_5$

$M = 336.19 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 4.28 (m, 4H, 2CH₂O); 3.21-2.10 (m, 7H, 5CH/CH₂); 1.96-1.15 (m, 8H, 4CH₂); 1.28 (m, 6H, 2CH₃); 1.05, 1.02 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H, CH₃).

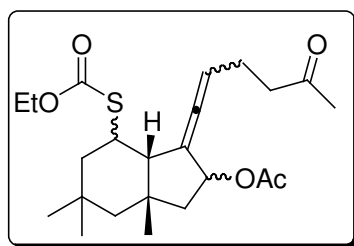
RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 211.4, 210.3 (CO); 171.4, 170.8 (CO); 170.0, 169.9 (CO); 61.8, 61.5 (CH_2O); 51.5, 61.2 (CH_2O); 57.8, 57.4 (CH); 56.9, 55.5 (C_q); 51.9, 44.1 (CH); 42.9, 36.3 (CH_2); 41.9, 41.1 (CH); 40.7, 40.4 (CH); 40.2, 39.4 (CH); 35.9, 34.9 (CH_2); 33.5, 33.2 (CH_2); 33.1, 32.5 (CH_2); 27.5, 24.9 (CH_2); 14.2-13.9 (3CH_3) .

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1737 ($\text{C}=\text{O}$), 1235 ($\text{C}-\text{O}$).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 354$; $[\text{MH}]^+ = 337$.

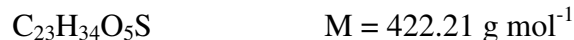
HMRS (IE) calc. : pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5$ 336.1934; trouvé 336.1937

Acetic acid (3aS, 7aS)-7-ethoxycarbonylsulfanyl-3a,5,5-trimethyl-1-(5-oxo-hex-1-enylidene)-octahydro-inden-2-yl ester



III.87

Réaction : A un mélange de composé **III.65** (240 mg, 0.548 mmol, 1 eq.) dans 14 ml de tetrahydrofurane, on ajoute 124 mg (1.1 mmol, 2 eq.) d'acide phénylsélénique. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le résidu est évaporé, puis chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle 10:00 à 8:2) pour donner 80 mg de **III.87** (rendement : 35%) comme un mélange de 8 diastéréoisomères.



Produit : huile jaune

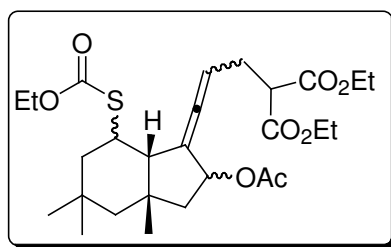
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.75-5.33 (m, 2H, CH=CHO); 4.27 (CDCl₃, 400 MHz) (m, 2H, CH₂O); 3.95 - 3.31 (m, 1H, CHS); 2.56 (m, 3H, CH/CH₂); 2.38-1.03 (m, 8H, 4CH₂); 2.17-2.14 (m, 3H, CH₃); 2.04 (m, 3H, CH₃); 1.26 (m, 3H, CH₃); 1.09-0.88 (m, 9H, 3CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 208.3-207.8 (CO); 203.2-200.9 (Cq.); 170.8-170.6 (2CO); 107.9-104.6 (Cq.); 94.2-92.8 (CH=); 75.9-73.8 (CHO); 69.8-69.5 (CH₂O); 54.2-52.9 (CH); 49.9-48.7 (CH₂); 47.3-46.9 (CH); 45.5-41.8 (2CH₂); 39.2-39.0 (Cq.); 34.7-31.8 (2CH₃); 33.3-33.1 (Cq.); 30.0-29.7 (CH₂); 29.5-26.3 (2CH₃); 22.9-22.6 (CH₂); 21.5-21.2 (CH₃); 14.4-13.9 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1737 (C=O); 1720 (C=O); 1702 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MNH₄]⁺ = 440; [MH]⁺ = 423; [MH-CH₃COOH]⁺ = 363.

2-[3-((3a*S*, 7a*S*)-2-Acetoxy-7-ethoxycarbonylsulfanyl-3a,5,5-trimethyl-octahydro-inden-1-ylidene)-allyl]-malonic acid diethyl ester



III.88

Réaction : A un mélange de composé **III.66** (300 mg, 0.556 mmol, 1 eq.) dans 18 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 127 mg (1.1 mmol, 2 eq.) d'acide phénylsélénique. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le résidu est évaporé, puis chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle 10:00 à 8:2) pour donner 174 mg de **III.88** (rendement : 60%) sous forme d'un mélange de 8 diastéréoisomères.

$C_{27}H_{40}O_8S$

$M = 524.24 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

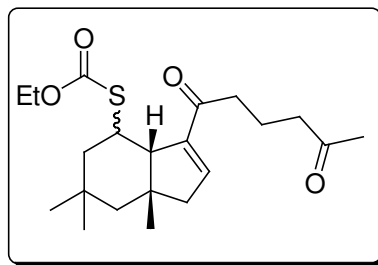
RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.73-5.30 (m, 2H, CH=/ \dot{C} HO); 4.19 (CDCl₃, 400 MHz) (m, 6H, 3CH₂O); 3.64-3.27 (m, 2H, CHS/CH); 2.60 (m, 2H, CH₂); 2.21-1.03 (m, 7H, CH/3CH₂); 2.04 (m, 3H, CH₃); 1.26 (m, 9H, 3CH₃); 1.15-0.94 (m, 9H, 3CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 200.2-200.0 (Cq.); 173.4-172.9 (CO); 170.8-170.5 (CO); 169.6-168.1 (2CO); 108.1-100.2 (Cq.); 94.7-92.8 (CH=); 75.7-73.4 (CHO); 69.3-69.1 (CH₂O); 62.7 (2CH₂O); 56.3-50.7 (2CH); 49.9-41.7 (2CH₂); 38.6-38.2 (Cq.); 35.5-34.7 (CH); 33.2-33.0 (Cq.); 32.5-32.1 (CH₂); 31.9-31.2 (CH₃); 29.9-29.2 (CH₂); 29.5-28.1 (2CH₃); 22.6-22.3 (CH₃); 19.9-19.4 (2CH₃); 13.8-13.2 (CH₃).

IR(v, cm⁻¹) (CCl₄) : 1744 (3C=O); 1702 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 542; [MH]⁺ = 525; [MH-CH₃COOH]⁺ = 465.

Thiocarbonic acid ethyl ester [(3a*S*, 7a*R*)-6,6,7a-trimethyl-3-(5-oxo-hexanoyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-inden-4-yl] ester



III.89

Réaction : Une solution du composé III.87 (200 mg, 0.474 mmol) dans un mélange acide acétique-eau (5 ml, 9 : 1) est chauffé à reflux pendant 5 heures. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est ensuite évaporé et chromatographié sur une colonne de silice (éluant : éther de

pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner un mélange inséparable de 54 mg de **III.89** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1.1:1) (rendement : < 30%) et de petites impuretés.

$C_{21}H_{32}O_4S$ $M = 380.20 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

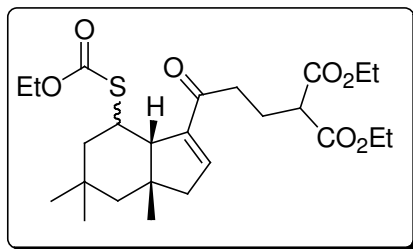
RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 6.66 (m, 1H, CH=); 4.22 (m, 2H, CH₂O) ; 3.94 (m, 0.48H, CHS); 3.15 (m, 0.48H, CHS); 3.05 (m, 0.48H, CH) ; 2.94 (m, 0.52H, CH) ; 2.70 (m, 2H, CH₂); 2.53 (m, 2H, CH₂); 2.22 - 1.27 (m, 8H, 4CH₂) ; 2.15, 2.14 (s, 3H, CH₃) ; 1.26 (m, 3H, CH₃); 1.12-0.96 (m, 9H, 3CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 215.8, 215.2 (CO); 171.3, 171.1 (CO); 144.5, 144.2 (Cq.); 142.9, 142.2 (CH=); 63.2, 63.1 (CH₂O); 53.3, 51.9 (CH); 48.8, 46.8 (CH₂); 46.7, 42.6 (CH); 44.2, 42.9 (CH₂); 46.1, 45.8 (CH₂); 42.5, 41.2 (CH₂); 37.9, 37.7 (CH₂); 34.4, 33.9 (CH₃); 32.3, 31.9 (CH₃); 30.9, 29.9 (CH₃); 26.2, 25.3 (CH₃); 26.5, 26.3 (Cq.); 23.5, 23.9 (Cq.); 18.4, 18.2 (CH₂); 14.4, 13.7 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1717 (C=O); 1698 (C=O); 1674 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 398; [MH]⁺ = 381.

2-[3-((3a*R*,7a*S*)-7-Ethoxycarbonylsulfanyl-3a,5,5-trimethyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-3*H*-inden-1-yl)-3-oxo-propyl]-malonic acid diethyl ester



III.90

Réaction : Une solution du composé **III.88** (200 mg, 0.382 mmol) dans un mélange acide acétique-eau (4 ml, 9 :1) est chauffé à reflux pendant 5 heures. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est ensuite évaporé et chromatographié sur une colonne de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner un mélange inséparable de 55 mg de **III.90** sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (4:1) (rendement : < 30%) et de petites impuretés.

$C_{25}H_{38}O_7S$

$M = 482.23 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

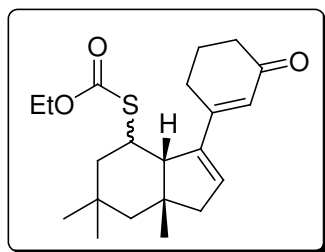
RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 6.66 (m, 1H, CH=); 4.20 (m, 6H, 3CH₂O) ; 3.96-1.02 (m, 13H, 3CH/5CH₂); 1.27 (m, 9H, 3CH₃); 1.11-0.95 (m, 9H, 3CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 197.9-197.5 (CO); 170.9, 169.2 (CDCl₃, 100 MHz) (3CO); 149.2(Cq); 142.4, 128.8 (CH=); 63.1- 61.4 (2CH₂O); 53.5, 53.1 (CH); 52.2, 50.9 (CH); 48.5-43.0 (2CH₂); 46.4 (CH); 41.0, 40.4 (Cq.); 36.1, 35.9 (CH₂); 34.3, 34.1 (CH₃); 32.3, 32.1 (CH₃); 31.4, 31.2 (CH₂); 30.3, 30.2 (Cq); 29.7, 29.5 (CH₃); 26.2, 26.0 (CH₃); 23.3, 23.1 (CH₂); 14.3-14.1 (2CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1734 (C=O); 1701 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 500; [MH]⁺ = 483.

Thiocarbonic acid ethyl ester [(3a*S*, 7a*R*)-6,6,7a-trimethyl-3-(3-oxo-cyclohex-1-enyl)- 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-inden-4-yl] ester



III.91

Réaction: A un mélange de composé **III.89** (100 mg, 0.263 mmol, 1 eq.) dans 0.53 ml (2ml/mmol) de méthanol, sont ajoutés 0.12 ml de DBU (0.789 mmol, 3 eq.). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 heures, puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate d'éthyle 2) pour donner un mélange inséparable de traces de **III.91** et de différentes impuretés.

$C_{21}H_{30}O_3S$ $M = 362.21 \text{ g mol}^{-1}$

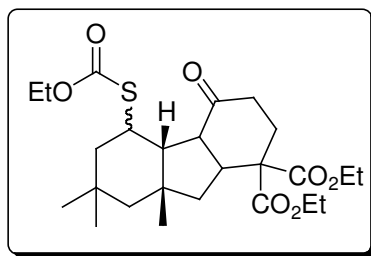
Produit : huile jaune claire

RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 6.19 et 6.13 (m, 1H, CH=) ; 5.89 (s, 1H, CH=) ; 4.18 (m, 2H, CH₂O) ; 3.81-2.20 (m, 6H, 2CH/2CH₂) ; 2.15-1.13 (m, 8H, 4CH₂) ; 1.23-0.93 (m, 12H, 4CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1664 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 380; [MH]⁺ = 363.

(4a*R*,4b*S*,8a*R*,9a*R*)-5-Ethoxycarbonylsulfanyl-4b,7,7-trimethyl-4-oxo-dodecahydro-fluorene-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester



III.92

Réaction: A un mélange de composé **III.90** (100 mg, 0.208 mmol, 1 eq.) dans 0.60 ml (2ml/mmol) d'éthanol, sont ajoutés 0.09 ml de DBU (0.624 mmol, 3 eq.). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 2 heures, puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par

flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ acétate d'éthyle 2) pour donner un mélange inséparable de traces de **III.92** et de différentes impuretés.

$C_{25}H_{38}O_7S$ $M = 482.23 \text{ g mol}^{-1}$

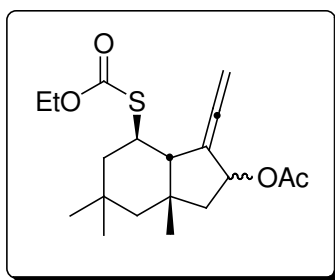
Produit : huile jaune

RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 4.22 (m, 6H, 3CH₂) ; 3.33-1.14 (m, 14H, 4CH/5CH₂) ; 1.26 (m, 9H, 3CH₃) ; 1.19-0.97 (m, 9H, 3CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1733 (C=O).

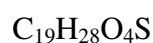
SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 500; [MH]⁺ = 483.

**Acetic acid (3aS,7R,7aS)-7-ethoxycarbonylsulfanyl-
3a,5,5-trimethyl-1-vinylidene-octahydro-inden-2-yl ester**



III.93

Réaction : A un mélange de **III.69** (300 mg, 0.815 mmol, 1 eq.) dans 10 ml de tetrahydrofurane, on ajoute 185 mg (1.6 mmol, 2 eq.) d'acide phénylsélénique. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le résidu est évaporé, puis chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle 10:00 à 8:2) pour donner 173 mg de **III.93** (rendement : 60%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4).



$$M = 352.17 \text{ g mol}^{-1}$$

Produit : huile jaune

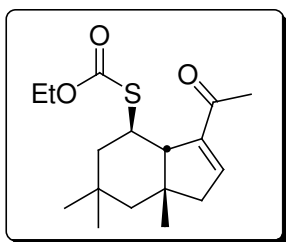
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.72-5.64 (m, 1H, CHO); 4.89-4.77 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 4.19 (m, 2H, CH_2O); 3.59 (dt, $J=12.3$ Hz, $J=3.4$ Hz, 0.4H, CHS); 3.34 (dt, $J=11.3$ Hz, $J=3.5$ Hz, 0.6H, CHS); 2.45-1.41 (m, 5H, $\text{CH}/2\text{CH}_2$); 1.99, 1.97 (s, 3H, CH_3CO); 1.36 (m, 2H, CH_2); 1.25, 1.24 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3); 1.16-0.89 (m, 9H, 3CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 207.9, 206.0 (C_q), 170.8, 170.7 (CO); 170.6, 170.5 (CO); 105.6, 104.0 (C_q); 78.5, 77.6 ($\text{CH}_2=$); 75.4, 73.9 (CHO); 63.3-63.0 (CH_2O); 54.9, 53.9 (CH); 47.1, 46.9 (CH_2); 46.1, 44.7 (CH_2); 45.9, 44.9 (CH); 43.8, 43.1 (CH_2); 42.7, 42.6 (C_q); 34.5, 33.9 (CH_3); 32.4, 31.9 (CH_3); 31.9, 31.7 (C_q); 28.2, 27.0 (CH_3); 21.3, 21.2 (CH_3); 14.4 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1739 (C=O); 1702 (C=O); 1238 (C-O); 1141.0 (OC-S).

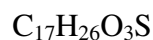
SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 370$; $[\text{MH}]^+ = 353$, $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{COOH}]^+ = 293$.

Thiocarbonic acid ((3a*S*,4*R*,7a*R*)-3-acetyl-6,6,7a-trimethyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1*H*-inden-4-yl) ester ethyl ester



III.94

Réaction : Une solution de **III.93** (100 mg, 0.284 mmol) dans un mélange acide acétique-eau (5 ml, 9:1) est chauffé à reflux pendant une heure et demi. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est ensuite évaporé et chromatographié sur une colonne de silice (éluant : éther de pétrole 9/ acétate d'éthyle 1) pour donner un mélange inséparable du composé désiré **III.94** (traces) et de produits de dégradation .



$$M = 310.16 \text{ g mol}^{-1}$$

Produit : huile jaune

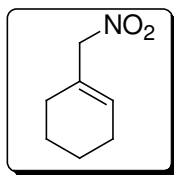
RMN ^1H (δ , ppm) : 6.67 (m, 1H, CH=) ; 4.22 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H, CHO); 3.15 (m, 1H, CHS); 2.97-1.46 (m, 7H, CH/3CH₂); 2.32 (s, 3H, CH₃CO); 1.27 (m, 3H, CH₃); 1.13-0.89 (m, 9H, 3CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 216.3 (CO), 178.6 (CO); 143.1 (Cq.); 128.9 (CH=); 63.1 (CH₂O); 51.9 (CH₂); 46.8 (CH); 45.8 (CH₂); 44.2 (CH₂); 29.6 (2CH₃), 29.0 (CH₃); 26.1 (Cq.); 24.7 (CH₃); 22.7 (Cq.); 14.1 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1707 (C=O); 1674 (C=O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 370$; $[\text{MH}]^+ = 353$, $[\text{MH}-\text{CH}_3\text{COOH}]^+ = 293$.

HMRS (IE) calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{OS}$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}-\text{CO}_2\text{Et}$) 237.1313; trouvé 237.1309

Chapitre 4: Synthèse de systèmes polycycliques à partir de dérivés nitrés allyliques.**1-Nitromethyl-cyclohexene⁶⁰****IV.07**

Réaction : Un mélange de cyclohexanone (10 g, 0.102 mol, 1 eq.), de nitrométhane (250 ml) et d'éthylènediamine (0.34 ml, 5.1 mmol, 0.05 eq.) est chauffé à reflux pendant 6 heures. L'excès de nitrométhane est enlevé par évaporation sous vide et le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ diéthyl éther 9:1 à 8:2) pour donner 11.4 g de **IV.07** (rendement : 79%).

$C_7H_{11}NO_2$ $M = 141,08 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

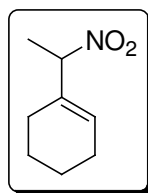
RMN 1H (δ , ppm) : 5.94 (m, 1H, CH=); 4.80 (s, 2H, CH₂N); 2.11 (m, 4H, 2CH₂); 1.68
(CDCl₃, 400 MHz) (m, 2H, CH₂); 1.59 (m, 2H, CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 134.5 (Cq.); 127.3 (CH=); 81.4 (CH₂); 25.4 (CH₂); 23.9 (CH₂); 22.6
(CDCl₃, 100 MHz) (CH₂); 21.5 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1550 (C-NO₂).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 159; [MH]⁺ = 142.

1-(1-Nitro-ethyl)-cyclohexene⁶⁰



IV.08

Réaction : Un mélange de cyclohexanone (5 g, 0.051 mol, 1 eq.), de nitroéthane (55 ml, 0.764 mol, 15 eq.) et de *N,N*-diméthyléthylènediamine (1.4 ml, 12.7 mmol, 0.25 eq.) est chauffé à reflux dans un ballon muni d'un Dean-Stark pendant 24 heures. L'excès de nitrométhane est enlevé par évaporation sous vide et le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ diéthyl éther 1) pour donner 6.9 g de **IV.74** (rendement : 88%).

C₈H₁₃NO₂

M = 155.09 g mol⁻¹

Produit :

huile jaune

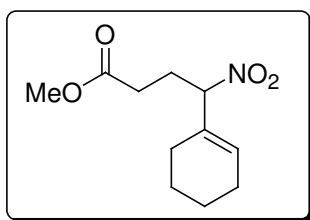
RMN ¹H (δ, ppm) : 5.92 (m, 1H, CH=); 4.97 (q, J= 6.9 Hz, 1H, CHN); 2.04 (m, 4H, (CDCl₃, 400 MHz) 2CH₂); 1.63 (m, 4H, 2CH₂); 1.61 (d, J= 6.8 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (δ, ppm) : 132.9 (C_q); 129.6 (CH=); 88.3 (CH); 25.1 (CH₂); 24.1 (CH₂); 22.2 (CDCl₃, 100 MHz) (CH₂); 21.7 (CH₂); 16.8 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1540 (C- NO_2).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 173$; $[\text{MH}]^+ = 156$.

4-Cyclohex-1-enyl-4-nitro-butyrac acid methyl ester⁶⁰



IV.09

Réaction: Un mélange de IV.07 (3 g, 21.3 mmol, 1 eq.), d'acrylate de méthyle (5.75 ml, 63.8 mmol, 3 eq.) et de triéthylamine (0.74 ml, 5.3 mmol, 0.25 eq.) dans l'acétonitrile (17 ml), est chauffé à reflux pendant 20 heures. On évapore alors le solvant sous vide et le mélange réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ diéthyl éther 1) pour donner 3.6 g de IV.09 (rendement : 74%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $M = 227.12 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

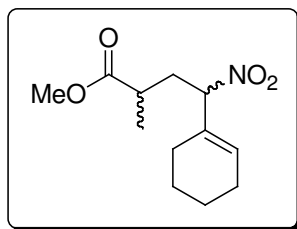
RMN ^1H (δ , ppm) : 5.95 (m, 1H, CH=); 4.93 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, CHN); 3.71 (s, 3H, OCH_3); 2.49 (m, 1H, CH_2); 2.35 (m, 2H, CH_2); 2.22 (m, 1H, CH_2); 2.12 (m, 2H, CH_2); 2.02 (m, 2H, CH_2); 1.60 (m, 4H, 2 CH_2).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 172.4 (CO); 131.5 (CH=) 92.3 (CHN); 51.8 (CH₃); 30.0 (CH₂); 25.7 (CH₂); 25.2 (CH₂); 23.9 (CH₂); 22.1 (CH₂); 21.6 (CH₂).
(CDCl₃, 100 MHz)

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1743 (C=O); 1546 (C-NO₂); 1202 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 245; [MH]⁺ = 228; [MH-HNO₂]⁺ = 181.

4-Cyclohex-1-enyl-2-methyl-4-nitro-butyric acid methyl ester



IV.10

Réaction: Un mélange de IV.07 (1 g, 7.1 mmol, 1 eq.), de méthacrylate de méthyle (2.28 ml, 21.3 mmol, 3 eq.) et de DBU (0.53 ml, 3.5 mmol, 0.5 eq.) dans l'acétonitrile (10 ml), est mis sous agitation à température ambiante pendant 6 heures. On évapore alors le solvant sous vide et le mélange réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/diéthyl éther 9:1 à 8:2) pour donner 1.0 g de IV.10 (rendement : 59%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4).

C₁₂H₁₉NO₄ M = 241.13 g mol⁻¹

Produit : huile incolore

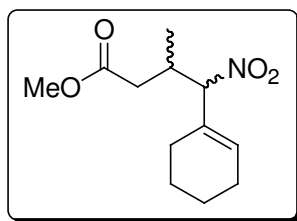
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.94 (m, 1H, CH=); 4.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.40H, CHN); 4.89 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 0.60H, CHN); 3.71, 3.70 (s, 3H, OCH_3); 2.54 (m, 1H, CH_2); 2.40 (m, 1H, CH); 2.24 (m, 1H, CH_2); 2.09 (m, 2H, CH_2); 1.99 (m, 2H, CH_2); 1.62 (m, 4H, 2 CH_2); 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.2H, CH_3); 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.8H, CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 175.7, 175.4 (CO); 131.9, 131.7 (CH=); 131.6, 130.9 (C_q); 91.9, 91.1 (CHN); 51.9, 51.8 (OCH_3); 36.3, 35.9 (CH); 34.4, 33.8 (CH_2); 25.3 (CH_2); 24.0, 23.9 (CH_2); 22.2 (CH_2); 21.6 (CH_2); 17.7, 17.2 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1741 (C=O); 1549 (C- NO_2); 1213 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 259$; $[\text{MH}]^+ = 242$; $[\text{MH}-\text{HNO}_2]^+ = 195$.

4-Cyclohex-1-enyl-3-methyl-4-nitro-butyrac acid methyl ester



IV.11

Réaction: Un mélange de **IV.07** (1 g, 7.1 mmol, 1 eq.), de crotonate de méthyle (2.28 ml, 21.3 mmol, 3 eq.) et de DBU (0.53 ml, 3.5 mmol, 0.5 eq.) dans l'acétonitrile (10 ml), est mis sous

agitation à température ambiante pendant la nuit. On évapore alors le solvant sous vide et le mélange réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ diéthyl éther 9:1 à 8:2) pour donner 628 mg de **IV.11** (rendement : 37%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4).

$C_{12}H_{19}NO_4$ $M = 241.13 \text{ g mol}^{-1}$

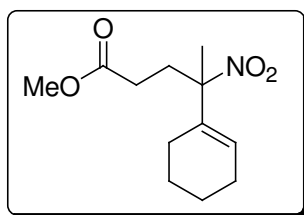
Produit : huile incolore

RMN 1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.99 (m, 1H, CH=); 4.73, 4.72 (d, J= 11.2 Hz, 1H, CHN); 3.69 (s, 1.8H, CH₃); 3.68 (s, 1.2H, CH₃); 2.85 (m, 1H, CH); 2.36 (m, 1.2H, CH₂); 2.19 (m, 0.8H, CH₂); 2.08 (m, 4H, 2CH₂); 1.62 (m, 4H, 2CH₂); 1.03 (d, J= 6.8 Hz, 1.8H, CH₃); 0.93 (d, J= 6.8 Hz, 1.2H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 171.8 (CO); 133.4, 132.9 (CH=); 131.0, 130.9 (Cq.); 99.1, 98.3 (CHN); 51.8, 51.7 (OCH₃); 37.6, 36.8 (CH₂); 30.8, 30.7 (CH); 25.5, 23.7 (CH₂); 23.6, 22.3 (CH₂); 22.2 (CH₂); 21.7, 21.6 (CH₂); 16.8, 15.7 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 1745 (C=O); 1540 (C-NO₂); 1217 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[MHNH_3]^+ = 259$; $[MH]^+ = 242$; $[MH-HNO_2]^+ = 195$.

4-Cyclohex-1-enyl-4-nitro-pentanoic acid methyl ester⁶⁰**IV.13**

Réaction: Un mélange de **IV.08** (1 g, 6.5 mmol, 1 eq.), d'acrylate de méthyle (1.74 ml, 19.4 mmol, 3 eq.) et de DBU (0.24 ml, 5.3 mmol, 0.25 eq.) dans l'acétonitrile (10 ml), est chauffé à reflux pendant 30 minutes. On évapore alors le solvant sous vide et le mélange réactionnel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ diéthyl éther 1) pour donner 1.4 g de **IV.13** (rendement : 87%).

 $C_{12}H_{19}NO_4$ $M = 241.13 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

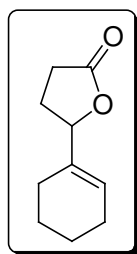
RMN 1H (δ , ppm) : 5.88 (m, 1H, CH=); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 2.45 (m, 2H, CH₂); 2.26 (m, 2H, CH₂); 2.13 (m, 2H, CH₂); 1.87 (m, 2H, CH₂); 1.64 (s, 3H, CH₃); 1.58 (m, 4H, 2CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 172.8 (CO); 134.8 (Cq.); 126.8 (CH=); 94.0 (Cq.); 51.9 (OCH₃); 31.8 (CH₂); 29.9 (CH₂); 25.7 (CH₂); 24.6 (CH₂); 22.9 (CH₂); 22.7 (CH₃); 22.0 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1756 (C=O); 1546 (C-NO₂).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 259; [MH]⁺ = 242; [MH-HNO₂]⁺ = 195.

5-Cyclohex-1-enyl-dihydro-furan-2-one⁶⁰



IV.14

Réaction: Une solution de nitré **IV.09** (3.6 g, 15.9 mmol, 1 eq.) dans un mélange acide acétique-eau (107 ml, 3:2) est chauffé à reflux pendant 19 heures. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 6/ diéthyl éther 4) pour donner 2.0 g de **IV.14** (rendement : 76%).

C₁₀H₁₄O₂

M = 166.10 g mol⁻¹

Produit : huile jaune

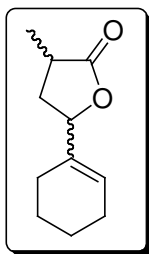
RMN ¹H (δ, ppm) : 5.72 (s br, 1H, CH=); 4.78 (t, J= 7.5 Hz, 1H, CHO); 2.49 (m, 2H, CH₂); 2.27-1.91 (m, 6H, 3CH₂); 1.55 (m, 4H, 2CH₂).

RMN ¹³C (δ, ppm) : 177.4 (CO); 134.6 (C_q); 125.0 (CH=) 83.8 (CHO); 28.7 (CH₂); 26.4 (CH₂); 24.6 (CH₂); 23.1 (CH₂); 22.0 (2CH₂).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1782 (C=O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 184$; $[\text{MH}]^+ = 167$.

5-Cyclohex-1-enyl-3-methyl-dihydro-furan-2-one



IV.15

Réaction: Une solution de nitré **IV.10** (985 mg, 4.1 mmol, 1 eq.) dans un mélange acide acétique-eau (30 ml, 3:2) est chauffé à reflux pendant 7 heures. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 7/ diéthyl éther 3) pour donner 522 mg de **IV.15** (rendement : 71%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (6:4).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$

$M = 180.12 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

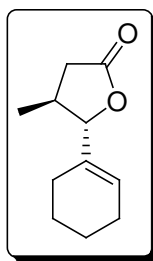
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.81 (s br, 0.6H, CH=); 5.74 (s br, 0.4H, CH=); 4.83 (m, 0.4H, CHO); 4.70 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 7.6$, 0.6H, CHO); 2.71 (m, 1H, CH); 2.44, 2.31 (m, 1H, CH₂); 1.99 (m, 4H, 2CH₂); 1.77 (m, 1H, CH₂); 1.64 (m, 4H, 2CH₂); 1.28 (d, $J = 7.0$ H, 1.2H, CH₃); 1.27 (d, $J = 7.0$ H, 1.8H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 180.2, 179.5 (CO); 134.8, 134.4 (Cq.); 125.5, 124.1 (CH=); 81.7, 80.9 (CHO); 35.9, 33.9 (CH); 35.5, 34.2 (CH₂); 24.8, 24.7 (CH₂); 23.7, 23.1 (CH₂); 22.1 (2CH₂); 15.7, 14.9 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1780 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 198$; $[\text{MH}]^+ = 181$.

(4*S*,5*S*)-5-Cyclohex-1-enyl-4-methyl-dihydro-furan-2-one



IV.16

Réaction: Une solution de nitré **IV.11** (300 mg, 1.3 mmol, 1 eq.) dans un mélange acide acétique-eau (9 ml, 3:2) est chauffé à reflux pendant 11 heures. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 6/ diéthyl éther 4) pour donner 143 mg de **IV.16** (rendement : 61%).

$C_{11}H_{16}O_2$ $M = 180.12 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

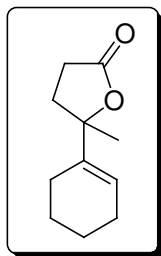
RMN 1H (δ , ppm) : 5.78 (s br, 1H, CH=); 4.31 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, CHO); 2.68 (dd, $J = 17.2 \text{ Hz}$, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, CH_2); 2.43 (m, 1H, CH); 2.20 (dd, $J = 17.2 \text{ Hz}$, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 1H, CH_2); 2.07-1.86 (m, 4H, $2CH_2$); 1.62 (m, 4H, $2CH_2$); 1.11 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 176.6 (CO); 133.3 ($Cq.$); 127.3 (CH=); 91.3 (CHO); 37.1 (CH_2); 33.9 (CH); 24.9 (CH_2); 22.9 (CH_2); 22.3 (CH_2); 22.2 (CH_2); 17.0 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1785 (C=O); 1209 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 198$; $[MH]^+ = 181$.

5-Cyclohex-1-enyl-5-methyl-dihydro-furan-2-one



IV.18

Réaction: Une solution de nitré **IV.13** (1.3 g, 5.4 mmol, 1 eq.) dans un mélange acide acétique-eau (39 ml, 3 :2) est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 7/ diéthyl éther 3) pour donner 573 mg de **IV.18** (rendement : 59%).

$C_{11}H_{16}O_2$

$M = 180.12 \text{ g mol}^{-1}$

Produit :

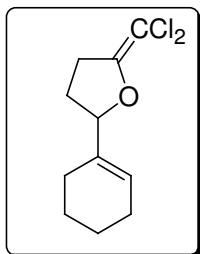
huile incolore

RMN 1H (δ , ppm) : 5.74 (s br, 1H, CH=); 2.53 (m, 2H, CH₂); 2.31-1.98 (m, 6H, 3CH₂);
(CDCl₃, 400 MHz) 1.62 (m, 4H, 2CH₂); 1.48 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 176.8 (CO); 138.2 (Cq.); 120.9 (CH=); 87.8 (Cq.); 32.5 (CH₂); 28.8
(CDCl₃, 100 MHz) (CH₂); 25.7 (CH₃); 24.6 (CH₂); 24.1 (CH₂); 22.5 (CH₂); 21.9 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1779 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 198; [MH]⁺ = 181.

2-Cyclohex-1-enyl-5-dichloromethylene-tetrahydro-furan**IV.19**

Réaction: Un mélange de **IV.14** (300 mg, 1.8 mmol, 1 eq.) et de triphénylphosphine (1.9 g, 7.2 mmol, 4 eq.) dans 18 ml de tétrahydrofurane (10 ml/mmol) sous atmosphère inerte est porté à reflux. Puis 8.3 ml de tétrachlorure de carbone (86.7 mmol, 48 eq.) ont été ajoutés et le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 heures. Après filtration du mélange réactionnel, celui-là est lavée avec une solution sat. de NaHCO_3 . et de l'eau, la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ dichlorométhane 1) pour donner 213 mg de **IV.19** (rendement : 51%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OCl}_2$ $M = 232.04 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

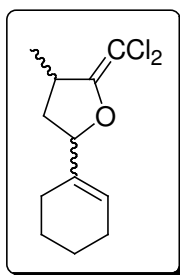
RMN ^1H (δ , ppm) : 5.75 (s br, 1H, CH=); 4.77 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, CHO); 2.75 (m, 2H, $(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$ CH_2); 2.18-1.94 (m, 6H, 3CH_2); 1.64 (m, 4H, 2CH_2).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 153.9 (Cq.); 135.2 (Cq.); 124.8 (CH=); 93.1 (Cq.); 88.4 (CHO); 29.7 $(\text{CDCl}_3, 100 \text{ MHz})$ (CH_2) ; 28.9 (CH_2); 24.9 (CH_2); 23.4 (CH_2); 22.3 (2CH_2).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1681; 1202 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 250$; $[\text{MH}]^+ = 233$.

5-Cyclohex-1-enyl-2-dichloromethylene-3-methyl-tetrahydro-furan



IV.20

Réaction: Un mélange de IV.15 (300 mg, 1.7 mmol, 1 eq.) et de triphénylphosphine (1.8 g, 6.8 mmol, 4 eq.) dans 17 ml de tétrahydrofurane (10 ml/mmol) sous atmosphère inerte est porté à reflux. Puis 7.9 ml de tétrachlorure de carbone (81.6 mmol, 48 eq.) ont été ajoutés et le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 heures. Après filtration du mélange réactionnel, celui-là est lavée avec une solution sat. de NaHCO_3 et de l'eau, la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ dichlorométhane 1) pour donner 165 mg de IV.20 (rendement : 39%) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (4:1).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OCl}_2$ $M = 246.06 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

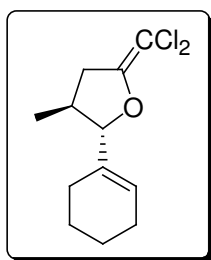
RMN ^1H (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères: 5.76 (s br, 1H, CH=); 4.85 (dd, J= 10.6 Hz, J= 5.6 Hz, 0.17H, CHO); 4.65 (t, J= 7.3 Hz, 0.83H, CHO); 3.15 (m, 0.17H, CH); 3.05 (m, 0.83H, CH); 2.41 (m, 1H, CH₂); 2.17-1.88 (m, 4H, 2CH₂); 1.83-1.53 (m, 5H, 3CH₂) ; 1.32 (d, J= 7.0 Hz, 2.5H, CH₃); 1.26 (d, J= 7.0 Hz, 0.5H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : mélange de diastéréoisomères : 158.1, 157.7 (Cq.); 135.6, 135.0 (Cq.); 125.4, 123.8 (CH=); 94.9 (Cq.); 86.7, 85.8 (CHO); 37.5, 37.2 (CH); 37.1, 36.5 (CH₂); 24.9, 24.8 (CH₂); 23.9, 23.0 (CH₂); 22.4 (CH₂); 22.3 (CH₂); 18.6, 17.2 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1654; 1199 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 264; [MH]⁺ = 247.

(2S,3S)-2-Cyclohex-1-enyl-5-dichloromethylene-3-methyl-tetrahydro-furan



IV.21

Réaction: Un mélange de **IV.16** (300 mg, 1.7 mmol, 1 eq.) et de triphénylphosphine (1.8 g, 6.8 mmol, 4 eq.) dans 17 ml de tétrahydrofurane (10 ml/mmol) sous atmosphère inerte est porté à reflux. Puis 7.9 ml de tétrachlorure de carbone (81.6 mmol, 48 eq.) ont été ajoutés et le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 heures. Après filtration du mélange réactionnel, celui-là est lavée avec une solution sat. de NaHCO₃ et de l'eau, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ dichlorométhane 1) pour donner 206 mg de **IV.21** (rendement : 49%).

C₁₂H₁₆OCl₂ M = 246.06 g mol⁻¹

Produit : solide blanc

RMN ¹H (δ, ppm) : 5.63 (s br, 1H, CH=); 4.10 (d, J= 7.9 Hz, 1H, CHO); 2.83 (m, 1H, CH₂); 2.19 (m, 2H, CH/CH₂); 1.97-1.73 (m, 4H, 2CH₂); 1.59-1.40 (m, 4H, 2CH₂); 0.93 (d, J= 6.2 Hz, 3H, CH₃).

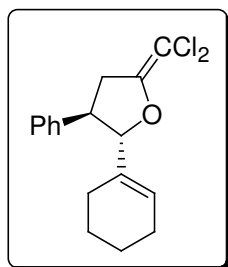
RMN ¹³C (δ, ppm) : 153.2 (Cq.); 133.9 (Cq.); 127.1 (CH=); 95.2 (CHO); 93.5 (Cq.); 37.8 (CH₂); 35.9 (CH); 24.9 (CH₂); 22.8 (CH₂); 22.3 (CH₂); 22.2 (CH₂); 16.3 (CH₃).

IR (ν, cm⁻¹) (CCl₄) : 1668.

PF (°C) : 33-38.

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 264; [MH]⁺ = 247.

(2*S*,3*R*)-2-Cyclohex-1-enyl-5-dichloromethylene-3-phenyl-tetrahydro-furan



IV.22

Réaction: Un mélange de **IV.17** (300 mg, 1.2 mmol, 1 eq.) et de triphénylphosphine (1.3 g, 4.8 mmol, 4 eq.) dans 12 ml de tétrahydrofurane (10 ml/mmol) sous atmosphère inerte est porté à reflux. Puis 5.6 ml de tétrachlorure de carbone (57.6 mmol, 48 eq.) ont été ajoutés et le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 5 heures. Après filtration du mélange réactionnel, celui-là est lavé avec une solution sat. de NaHCO₃ et de l'eau, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ dichlorométhane 2) pour donner 204 mg de **IV.22** (rendement : 57%).

C₁₇H₁₈OCl₂

M = 308.07 g mol⁻¹

Produit :

huile jaune

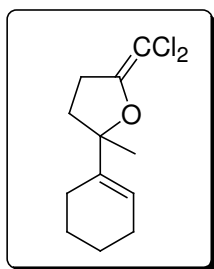
RMN ¹H (δ, ppm) : 7.36-7.21 (m, 5H, CHPh); 5.65 (s br, 1H, CH=); 4.70 (d, J= 8.3 Hz, 1H, CHO); 3.44 (q, J= 8.8 Hz, 1H, CH); 3.21 (dd, J= 16.6 Hz, J= 8.3 Hz, 1H, CH₂); 2.88 (dd, J= 16.6 Hz, J= 9.5 Hz, 1H, CH₂); 2.00 (m, 4H, 2CH₂); 1.69-1.50 (m, 4H, 2CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 152.9 (Cq.); 139.4 (Cq.); 133.7 (Cq.); 128.8 (2CH=); 127.3 (2CH=);
(CDCl_3 , 100 MHz) 127.2 (CH=); 127.1 (CH=); 94.4 (CHO); 93.8 (Cq.); 47.3 (CH); 37.9
(CH_2); 24.9 (CH_2); 23.4 (CH_2); 22.3 (CH_2); 22.2 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1667; 1217 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 326$; $[\text{MH}]^+ = 309$.

2-Cyclohex-1-enyl-5-dichloromethylene-2-methyl-tetrahydro-furan



IV.23

Réaction: Un mélange de IV.18 (273 mg, 1.5 mmol, 1 eq.) et de triphénylphosphine (2.4 g, 9.1 mmol, 6 eq.) dans 15 ml de tétrahydrofurane (10 ml/mmol) sous atmosphère inerte est porté à reflux. Puis 14 ml de tétrachlorure de carbone (0.146 mol, 96 eq.) ont été ajoutés et le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 12 heures. Après filtration du mélange réactionnel, celui-là est lavé avec une solution sat. de NaHCO_3 et de l'eau, la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ dichlorométhane 2) pour donner 141 mg de IV.23 (rendement : 38% (62% corrigé)).

$C_{12}H_{16}OCl_2$ $M = 246.06 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile jaune

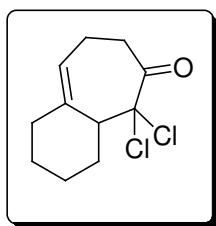
RMN 1H (δ , ppm) : 5.68 (m, 1H, CH=); 2.67 (m, 2H, CH₂); 2.16 (m, 1H, CH₂); 2.04 (m, 2H, CH₂); 1.95 (m, 2H, CH₂); 1.85 (m, 1H, CH₂); 1.61 (m, 4H, 2CH₂); 1.44 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 153.5 (Cq.); 138.6 (Cq.); 120.7 (CH=); 92.9 (Cq.); 92.2 (Cq.); 34.7 (CH₂); 29.4 (CH₂); 25.4 (CH₃); 24.9 (CH₂); 24.6 (CH₂); 22.8 (CH₂); 22.2 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1665.

SM (IC, NH₃), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 264$; $[MH]^+ = 247$.

5,5-Dichloro-3,4,4a,5,7,8-hexahydro-1H,2H-benzocyclohepten-6-one



IV.69

Réaction: Un mélange de **IV.19** (200 mg, 0.862 mmol, 1 eq.) dans 2.5 ml de chlorobenzène est chauffé à reflux pendant 12 heures. Le mélange réactionnel telquel est purifié

par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ diéthyl éther 10:0 à 9:1) pour donner 86 mg de **IV.85** (rendement : 43%) ainsi que des produits de dégradation qui n'ont pas pu être identifiés.

$C_{11}H_{14}OCl_2$ $M = 232.04 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : solide blanc

RMN 1H (δ , ppm) : 5.54 (m, 1H, CH=); 3.31 (m, 1H, CH); 3.24 (m, 1H, CH₂); 2.71 (m, 1H, CH₂); 2.60 (m, 1H, CH₂); 2.48 (m, 1H, CH₂); 2.30 (m, 1H, CH₂); 2.16 (m, 1H, CH₂); 2.04 (m, 1H, CH₂); 1.87 (m, 2H, CH₂); 1.61 (m, 2H, CH₂); 1.48 (m, 1H, CH₂).

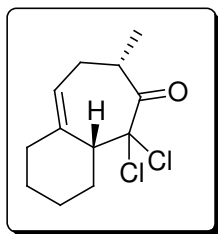
RMN ^{13}C (δ , ppm) : 196.2 (CO); 139.4 (Cq.); 122.9 (CH=); 94.1 (Cq.); 51.5 (CH); 37.1 (CH₂); 34.8 (CH₂); 26.1 (CH₂); 25.2 (CH₂); 24.2 (CH₂); 22.9 (CH₂).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 1735 (C=O).

PF (°C) : 35-41.

SM (IC, NH₃), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 250$; $[MH]^+ = 233$.

(4a*R*,7*S*)-5,5-Dichloro-7-methyl-3,4,4a,5,7,8-hexahydro-1*H*,2*H*-benzocyclohepten-6-one



IV.70

Réaction: Un mélange de **IV.20** (200 mg, 0.813 mmol, 1 eq.) dans 2.5 ml de chlorobenzène est chauffé à reflux pendant 22 heures. Le mélange réactionnel telquel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ diéthyl éther 10:0 à 9.5:0.5) pour donner 76 mg de **IV.70** (rendement : 38% (50% corrigé)) ainsi que des produits de dégradation qui n'ont pas pu être identifiés.

$C_{12}H_{16}OCl_2$

$M = 246.06 \text{ g mol}^{-1}$

Produit :

solide blanc

RMN 1H (δ , ppm) : 5.28 (m, 1H, CH=); 3.58 (m, 1H, CH); 3.49 (m, 1H, CH); 2.52 (m, 1H, CH₂); 2.15 (m, 1H, CH₂); 1.99-1.83 (m, 4H, 2CH₂); 1.74 (m, 1H, CH₂); 1.60 (m, 1H, CH₂); 1.32 (m, 2H, CH₂); 1.09 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H, CH₃).

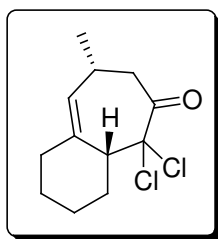
RMN ^{13}C (δ , ppm) : 198.4 (CO); 138.0 (Cq.); 124.8 (CH=); 94.8 (Cq.); 47.9 (CH); 38.3 (CH); 35.8 (CH₂); 31.7 (CH₂); 22.6 (CH₂); 22.5 (CH₂); 20.7 (CH₂); 17.5 (CH₃).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1747 (C=O).

PF ($^{\circ}\text{C}$) : 40-48.

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 264$; $[\text{MH}]^+ = 247$.

(4a*R*,8*R*)-5,5-Dichloro-8-methyl-3,4,4a,5,7,8-hexahydro-1*H*,2*H*-benzocyclohepten-6-one



IV.71

Réaction: Un mélange de **IV.21** (200 mg, 0.813 mmol, 1 eq.) dans 2.5 ml de chlorobenzène est chauffé à reflux pendant 24 heures. Le mélange réactionnel telquel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ diéthyl éther 10:0 à 9.5:0.5) pour donner 35 mg de **IV.71** (rendement : 35% (50% corrigé)) ainsi que des produits de dégradation qui n'ont pas pu être identifiés.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OCl}_2$ $M = 246.06 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

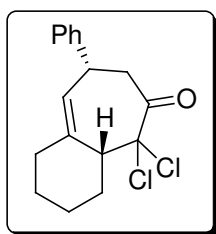
RMN ^1H (δ , ppm) : 5.23 (s br, 1H, CH=); 3.24 (m, 1H, CH); 3.22 (dd, $J=14.1$ Hz, $J=6.6$ Hz, 1H, CH₂); 2.84 (m, 1H, CH); 2.30 (dd, $J=14.1$ Hz, $J=6.1$ Hz, 1H, CH₂); 2.21 (m, 1H, CH₂); 1.96 (m, 2H, CH₂); 1.75 (m, 2H, CH₂); 1.51 (m, 2H, CH₂); 1.36 (m, 1H, CH₂); 1.02 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 194.9 (CO); 138.3 (Cq.); 131.0 (CH=); 93.5 (Cq.); 50.9 (CH); 44.5 (CH₂); 34.2 (CH₂); 30.1 (CH); 25.9 (CH₂); 24.9 (CH₂); 23.6 (CH₃); 22.6 (CH₂).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1742 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 264; [MH]⁺ = 247.

(4a*R*,8*R*)-5,5-Dichloro-8-phenyl-3,4,4a,5,7,8-hexahydro-1*H*,2*H* benzocyclohepten-6-one



IV.72

Réaction: Un mélange de **IV.22** (200 mg, 0.649 mmol, 1 eq.) dans 2.5 ml de chlorobenzène est chauffé à reflux pendant 16 heures. Le mélange réactionnel telquel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ diéthyl éther 10:0 à 9:1)

pour donner 53 mg de **IV.72** (rendement : 53% (58% corrigé)) ainsi que des produits de dégradation qui n'ont pas pu être identifiés.

$C_{17}H_{18}OCl_2$ $M = 308.07 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : solide blanc

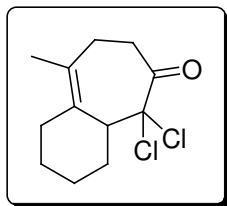
RMN 1H (δ , ppm) : 7.37-7.19 (m, 5H, CHPh); 5.65 (s br, 1H, CH=); 4.12 (s br, 1H, CH);
($CDCl_3$, 400 MHz) 3.49 (dd, $J = 14.9 \text{ Hz}$, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H, CH_2); 3.40 (m, 1H, CH); 2.84
(dd, $J = 14.9 \text{ Hz}$, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, CH_2); 2.39 (m, 1H, CH_2); 2.17 (m,
2H, CH_2); 1.92 (m, 2H, CH_2); 1.68 (m, 2H, CH_2); 1.56 (m, 1H,
 CH_2).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 194.2 (CO); 145.6 ($Cq.$); 139.9 ($Cq.$); 129.3 (CH=); 128.9 (2CH=);
($CDCl_3$, 100 MHz) 127.4 (2CH=); 126.9 (CH=); 93.8 ($Cq.$); 51.6 (CH); 45.7 (CH_2);
41.2 (CH); 34.9 (CH_2); 26.8 (CH_2); 25.7 (CH_2); 23.1 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1742 (C=O).

PF ($^{\circ}C$) : 56-61.

SM (IC, NH_3), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 326$; $[MH]^+ = 39$.

5,5-Dichloro-9-methyl-3,4,4a,5,7,8-hexahydro-1H,2H- benzocyclohepten-6-one

IV.73

Réaction: Un mélange de **IV.23** (200 mg, 0.813 mmol, 1 eq.) dans 2.5 ml de toluène est chauffé à reflux pendant 14 heures. Le mélange réactionnel telquel est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ diéthyl éther 10:0 à 9:1) pour donner 124 mg de **IV.73** (rendement : 62% (73% corrigé)) ainsi que des produits de dégradation qui n'ont pas pu être identifiés.

$C_{12}H_{16}OCl_2$ $M = 246.06 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

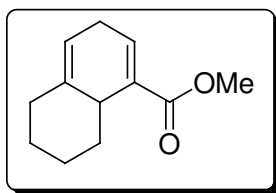
RMN 1H (δ , ppm) : 3.41 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, CH); 3.24 (m, 1H, CH_2); 2.66 (m, 1H, CH_2);
($CDCl_3$, 400 MHz) 2.54 (m, 1H, CH_2); 2.30 (m, 1H, CH_2); 2.20 (m, 1H, CH_2); 2.03 (m,
2H, CH_2); 1.82 (m, 2H, CH_2); 1.64 (m, 1H, CH_2); 1.57 (s, 3H, CH_3);
1.30 (m, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 195.7 (CO); 131.7 ($Cq.$); 94.4 ($Cq.$); 48.9 (CH); 35.1 (CH_2); 30.8
($CDCl_3$, 100 MHz) (CH_2); 25.9 (CH_2); 23.7 (CH_2); 23.2 (CH_2); 20.0 (CH_2/CH_3).

IR (ν , cm^{-1})(CCl_4) : 1744 (C=O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 264; [MH]⁺ = 247.

3,5,6,7,8,8a-Hexahydro-naphthalene-2-carboxylic acid methyl ester



IV.82

Réaction: A un mélange de **IV.69** (200 mg, 0.858 mmol, 1 eq.) dans 1.7 ml (2ml/mmol) de méthanol, sont ajoutés 0.38 ml de DBU (2.6 mmol, 3 eq.). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 30 minutes, puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 9/ diéthyléther 1) pour donner 96 mg de **IV.82** (rendement : 58%).

C₁₂H₁₆O₂

M = 192.12 g mol⁻¹

Produit : huile incolore

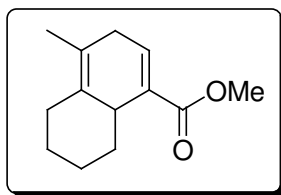
RMN ¹H (δ, ppm) : 6.90 (m, 1H, CH=); 5.31 (m, 1H, CH=); 3.74 (s, 3H, CH₃); 2.96 (m, 1H, CH); 2.84 (m, 2H, CH₂); 2.28-1.77 (m, 4H, 2CH₂); 1.59-0.98 (m, 4H, 2CH₂).
(CDCl₃, 400 MHz)

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 167.6 (CO); 139.9 (Cq.); 136.2 (CH=); 131.8 (Cq.); 113.2 (CH=);
(CDCl_3 , 100 MHz) 51.4 (CH_3); 38.0 (CH); 35.9 (CH_2); 34.9 (CH_2); 28.9 (CH_2); 27.6
(CH_2); 26.9 (CH_2).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1720 (C=O); 1255 (C-O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 210$; $[\text{MH}]^+ = 193$.

4-Methyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydro-naphthalene-2-carboxylic acid methyl ester



IV.83

Réaction: A un mélange de **IV.73** (200 mg, 0.810 mmol, 1 eq.) dans 1.6 ml (2ml/mmol) de méthanol, sont ajoutés 0.36 ml de DBU (2.4 mmol, 3 eq.). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 20 minutes, puis évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ diéthyléther 2) pour donner 129 mg de **IV.83** (rendement : 77%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $M = 206.13 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

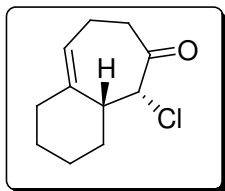
RMN ^1H (δ , ppm) : 6.86 (m, 1H, CH=); 3.74 (s, 3H, CH₃); 2.92 (m, 1H, CH); 2.72 (m, 2H, CH₂); 2.17-1.67 (m, 4H, 2CH₂); 1.65 (s, 3H, CH₃); 1.59-0.96 (m, 4H, 2CH₂).

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 167.6 (CO); 135.9 (CH=); 132.2 (Cq.); 132.1 (Cq.); 118.1 (Cq.); 51.4 (CH₃); 39.4 (CH); 35.4 (CH₂); 33.9 (CH₂); 30.1 (CH₂); 28.4 (CH₂); 26.9 (CH₂); 17.7 (CH₃).

IR (ν , cm⁻¹) (CCl₄) : 1718 (C=O); 1258 (C-O).

SM (IC, NH₃), m/z : [MH+NH₃]⁺ = 224; [MH]⁺ = 207.

(4a*R*,5*R*)-5-Chloro-1,2,3,4,4a,5,7,8-octahydro-benzocyclohepten-6-one



IV.86

Réaction: Un mélange de **IV.69** (200 mg, 0.858 mmol, 1 eq.) dans 2.4 ml d'acide acétique (2.8 ml/mmol) est ajouté à 0°C goutte à goutte à 168 mg de zinc (2.6 mmol, 3 eq.). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures, puis lavée avec une solution sat. de NaHCO₃ et de l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ diéthyléther 2) pour donner 71 mg de **IV.86** (rendement : 42%).

$C_{11}H_{15}OCl$ $M = 198.08 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : solide blanc

RMN 1H (δ , ppm) : 5.60 (m, 1H, CH=); 5.48 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H, CHCl); 2.62 (m, 3H, CH/CH₂); 2.25-1.84 (m, 6H, 3CH₂); 1.47-0.89 (m, 4H, 2CH₂).

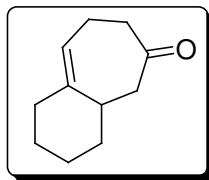
RMN ^{13}C (δ , ppm) : 203.5 (CO); 143.0 (Cq.); 119.9 (CH=); 66.4 (CHCl); 48.8 (CH); 42.2 (CH₂); 38.5 (CH₂); 29.4 (CH₂); 28.9 (CH₂); 26.2 (CH₂); 21.5 (CH₂).

IR (ν , cm^{-1}) (CCl₄) : 1732 (C=O).

PF (°C) : 77-83.

SM (IC, NH₃), m/z : $[MH+NH_3]^+ = 216$; $[MH]^+ = 199$.

1,2,3,4,4a,5,7,8-Octahydro-benzocyclohepten-6-one



IV.87

Réaction: Un mélange de **IV.69** (200 mg, 0.858 mmol, 1 eq.) dans 2.6 ml d'acide acétique (3 ml/mmol) est ajouté 561 mg de zinc (8.6 mmol, 3 eq.). Le mélange

réactionnel est agité à reflux pendant 40 minutes, puis lavée avec une solution sat. de NaHCO_3 et de l'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporé sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par flash chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole 8/ diéthyléther 2) pour donner 108 mg de **IV.87** (rendement : 77%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$ $M = 164.12 \text{ g mol}^{-1}$

Produit : huile incolore

RMN ^1H (δ , ppm) : 5.55 (m, 1H, CH=); 2.83 (m, 1H, CH_2); 2.72 (m, 1H, CH_2); 2.54-1.76 (m, 9H, CH/ 4CH_2); 1.46-1.18 (m, 4H, 2CH_2).
(CDCl_3 , 400 MHz)

RMN ^{13}C (δ , ppm) : 213.5 (CO); 143.6 (C_q); 120.3 (CH=); 47.1 (CH_2); 44.0 (CH_2); 40.8 (CH); 38.2 (CH_2); 36.0 (CH_2); 28.4 (CH_2); 26.5 (CH_2); 21.7 (CH_2).
(CDCl_3 , 100 MHz)

IR (ν , cm^{-1}) (CCl_4) : 1708 (C=O).

SM (IC, NH_3), m/z : $[\text{MH}+\text{NH}_3]^+ = 182$; $[\text{MH}]^+ = 165$.

Références Bibliographiques

- 1 (a) *Radicals in Organic Synthesis*, Renau, P.; Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1 et 2. (b) Giese, B.; Kopping, B.; Göbel, T.; Dickhaut, J.; Thomas, G.; Kulicke, K. J.; Trach, F. *Org. React.* **1996**, *48*, 301. (c) *Les radicaux libres en chimie organique*, Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J.; Masson: Paris, **1993**. (d) *Free radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Motherwell, W. B., Crich, D.; Academic Press: London, **1991**. (e) Curran, D. P. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4, Semmelhack, M. F.; Trost, B. M., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, p 715-830. (f) *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Giese, B.; Pergamon Press: Oxford, **1986**.
- 2 Gagosz, F. *Thèse de Doctorat*, **2002**, Ecole Polytechnique.
- 3 Kharasch, M. S. ; Skell, P. S. ; Fischer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055.
- 4 (a) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *35*, 173. (b) Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, *31*, 1.
- 5 Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, *12*, 57.
- 6 (a) Barton, D. H. R. ; McCombie, S. W. *J. Chem. Perkin Trans. I* **1975**, 1574. (b) Barton, D. H. R. *“Half a century of free radical chemistry”*, Cambridge University Press, Cambridge, **1993**. (c) Barton, D. H. R. ; Parrekh, S. I. ; Tse, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733.
- 7 Revues : (a) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1999**, 137. (b) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 3001.
- 8 Le xanthate **I.12** a été synthétisé par Nicolas Legrand dans notre laboratoire.
- 9 Binot, G. ; Quiclet-Sire, B. ; Saleh, T. ; Zard, S. Z. *Synlett.* **2003**, 382.
- 10 Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Synlett.* **2003**, 387.
- 11 Ce composé est obtenu facilement par dimérisation du sel de xanthogénate de potassium en présence d'iode. (a) Malask, V. ; Cekovic, Z. ; Saicic, R. N. ; *Synlett* **1998**, 1435-1437. (b) Tanaka, K. ; Tamura, N. ; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1980**, 595.
- 12 (a) Bouhadir, G. ; Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 277-280. (b) Thang, S. H. ; Mayadunne, R. T. A. ; Moad, G. ; Rizzarde, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2435-2438.
- 15 Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2655.
- 16 Tournier, L. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 455.
- 15 Legrand, N. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815-9818.
- 16 (a) Gagosz, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4345. (b) Lopez-Ruiz, H. ; Zard, S. Z. *Chem. Com.* **2001**, *24*, 2618-2619.
- 21 Axon, J. ; Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Forbes, J. E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719.
- 22 Forbes, J. E. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2565.
- 23 Boiteau, L. ; Boivin, J. ; Quiclet-Sire, B. ; Saunier, J.-B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2087.
- 24 Udding, J. H. ; Giesselink, J. P. M. ; Hiemstra, H. ; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6671.
- 21 Briggs, M. E. ; El Qacemi, M. ; Kalai, C. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6017.
- 22 (a) Bacqué, E. ; El Qacemi, M. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3671. (b) Kaoudi, T. ; Quiclet-Sire, B. ; Seguin, S. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 731-733. (c) Ly, T. M., Quiclet-Sire, B. ; Sortais, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2533-2536.
- 23 Liard, A. ; Quiclet-sire, B. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759-1762.
- 24 Binot, G. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7503.
- 25 (a) Cordero-Vargès, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *20*, 3717. (b) Boiteu, L. ; Boivin, J. ; Liard, A. ; Quiclte-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1128.
- 26 Autres exemples de synthèse totales : (a) Cordero-Vargès, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4432. (b) Bacqué, E. ; Pautrat, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325. (c) Miranda, L. D. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*,

1135. (d) Quiclet-Sire, B. ; Sortais, B. ; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2002**, 1692. (e) Kalaï, C. ; Tate, E. ; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2002**, 1430.
- 27 Briggs, M. ; Zard, S. Z. *Synlett.* **2005**, 334.
- 28 (a) Ortiz-Lara, J. *Thèse de Doctorat*, **2004**, Ecole Polytechnique. (b) Quiclet-Sire, B. ; Wilczewska, A. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5673-5676.
- 29 (a) Forbes, J. E. ; Saicic, R. N. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3791-3802. (b) Forbes, J. E. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2034-2036.
- 30 (a) Mestre, F. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *Heterocycles* **1989**, 28, 171. (b) Delduc, O. ; Tailhan, C. ; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **1988**, 308.
- 31 Gagosz, F. ; Moutrille, C. ; Zard, S. Z. *Org Lett* **2002**, 4, 2707-2709.
- 32 (a) Markus, R. H. ; Pérez-Martin, I. ; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2005**, 5928. (b) Markus, R. H. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4969.
- 33 Liard, A. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5877-5880.
- 34 Barbier, F. ; Pautrat, F. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Synlett.* **2002**, 5, 811.
- 36 Olivier, C. ; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6496.
- 36 Lusinchi, M. ; Stanbuty, T. ; Zard, S. Z. *Chem Commun*, **2002**, 14, 1532-1533.
- 37 Quiclet-Sire, B. ; Quintero, L. ; Sanchez-Jimenez, G. ; Zard, S. Z. *Synlett.* **2003**, 75.
- 38 En remplaçant l'amine primaire par la hydrazine, nous obtenons le pyrazole correspondant : voir référence 33b.
- 39 Quiclet-Sire, B. ; Sanchez-Jimenez, G. ; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2003**, 1408.
- 40 Ono, N. in *The Nitro Group in Organic Synthesis* ; Wiley-CVH : New-York, **2001** et références citées.
- 41 Corey, E. J. ; Seibel, W. L. ; Kappos, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4921.
- 42 Olah, G. A. ; Rochin, G. *J. Org. Chem* **1987**, 52, 701.
- 43 Wehrli, P. A. ; Schaer, B. J. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2939.
- 44 Tanikaga, R. ; Sugihara, H. ; Tanaga, K. ; Kaji, A. *Synthesis* **1977**, 299.
- 45 Anderson, D. A. ; Hwu, J. R. *J. Org. Chem* **1990**, 55, 511.
- 46 Jones, G. *Org. Reac.* **1967**, 15, 204.
- 47 (a) Tamura, R. ; Sato, M. ; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1986**, 53, 4368. (b) Barton, D. H. R. ; Motherwell, W. B. ; Zard, S. Z. *Bull. Chim. Soc. Fr. II* **1983**, 61. (c) Barton, D. H. R. ; Motherwell, W. B. ; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 551.
- 48 (a) Ono, N. ; Hamamoto, I. ; Kamimura, A. ; Kaji, A. ; Tamura, R. *Synthesis* **1987**, 258. (b) Ono, N. ; Kamimura, A. ; Miyake, H. ; Hamamoto, I. ; Kaji, A. ; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3692.
- 49 Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Kervagoret, J. ; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc.* **1989**, 1006.
- 50 Revue sur les sigmatropies [2,3] : Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 563.
- 51 (a) Brückner, R. dans *Comprehensive Organic Synthesis* ; Trost, B. M. ; Fleming, I. ; Eds ; Pergamon : Oxford **1991**, Vol. 6, 873 et référence citées.
- 52 (a) Evans, D. A. ; Andrews, G. C. ; Fujimoto, T. T. ; Wells, D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 16, 1385. (b) Evans, D. A. ; Andrews, G. C. ; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4956.
- 53 Reich, H. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 22.
- 54 Grieco, P. A. ; Lis, R. ; Zelle, R. E. ; Finn, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5908.
- 55 Bickart, P. ; Carson, F. W. ; Jacobus, J. ; Miller, E. G. ; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4869.
- 56 Reich, H. J. ; Yelm, K. E. ; Wollowitz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2503.
- 57 Crimmins, M. T. ; Hollis, W. G. ; Lever, Jr. Et J. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3647.

- 58 Yamamoto, S. ; Itani, H. ; Tsuji, J. ; Nagata, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2908.
- 59 (a) Guarna, A. ; Occhiato, E. G. ; Pizzetti, M. ; Scarpi, D. ; Sisi, S. ; van Sterkenburg, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 4227 et références citées. (b) Blanchet, J. ; Bonin, M. ; Micouin, L. ; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8279. (c) Enders, D. ; Kempen, H. *Synlett* **1994**, 969.
- 60 Barlaam, B. ; *Thèse de Doctorat*, **1992**, Université Paris-Sud, Orsay.
- 61 (a) Weis, C. D. ; Newkome, G. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5801. (b) Fritzsche, K. ; Beckhaus, H.-D. ; Rüchard, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2805
- 62 Olah, G. A. ; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2386.
- 63 Pour la pyrolyses de nitrites: Batt, L. dans *The Chemistry of Amino, Nitro and Nitroso Compounds and their Derivates* ; Patai, S. ; Ed. ; Wiley-Interscience : Hoboken, NJ, **1982** ; Suppl. F, *Chapter 12*, 181.
- 64 Nussbaum, A. L. ; Yuan, E. P. ; Robinson, C. H. ; Mitchell, A. ; Oliveto, E. P. ; Beaton, J. M. ; Barton, D. H. : R. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 20.
- 65 Barton, D. H. R. ; Beaton, J. M. ; Geller, L. E. ; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076.
- 66 Pour voir une application à cette méthodologie voir : (a) Dumez, E. ; Rodriguez, J. ; Dulcère, J.-P. *Chem. Commun.* **1999**, 2009. (b) Barlaam, B. ; Boivin, J. ; El Kaim, L. ; Elton-Farr, S. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1675 et références citées.
- 67 Alameda-Angulo, C. ; Quiclet-Sire, B. ; Schmidt, E. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3489.
- 68 Seebach, D. ; Calderari, G. ; Knochel, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4861 et référencés citées.
- 69 Eberle, M. ; Missbac M. ; Seebach, D. *Organic Synthesis Coll.*, vol.8, 332.
- 70 (a) Baer, H. H. ; Shields, D. C. ; Dawson, G. G. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2843. (b) Lichtenhaler, F. W. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 845.
- 71 Seebach, D. ; Knochel, P. *Synthesis* **1982**, 1017.
- 72 Fuji, K. ; Nakano, S. ; Fujita, E. *Synthesis*, **1975**, 276.
- 73 Dumez, E. ; Rodriguez, J. ; Dulcère, J.-P. *Chem. Commun.* **1997**, 1831.
- 74 Synthétisé par Elmar Schmidt dans le laboratoire à partir du 1-nitrométhylcyclohexene par addition de Michael sur la *trans*-chalcone.
- 75 Pour la chimie du groupe nitro, voir : (a) Ballini, R. ; Bosica, G. ; Fiorini, D. ; Palmieri, A. ; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933. (b) Ono, N. *The Nitro Group In Organic Synthesis* ; Wiley-VCH : New York, **2001**. (c) Rosini, G. ; Ballini, R. *Synthesis* **1988**, 833. (d) Seebach, D. ; Colvin, E. W. ; Lehr, F. ; Weller, T. *Chimia* **1979**, *33*, 1.
- 76 Le xanthate **II.74** est obtenu par réaction entre le 2-chlorocyclohexanone et le sel de xanthate KSC(S)OEt dans l'acétone, à 0°C ; voir : Brown, M. D. ; Gillon, D. W. ; Meakins, G. D. ; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1623.
- 77 (a) Curran, D. P. dans *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 4, 715. (b) Giese, B. dans *Radicals Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon Press: Oxford, **1986**. (c) Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press: London, **1991**.
- 78 Farmer, J. B.; Lossing, F. P. *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 861.
- 79 (a) Collin, J.; Lossing, F. P. *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 778. (b) Collin, J.; Lossing, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5848.
- 80 Meunier, H. G. ; Abell P. I *Tetrahedron Lett.* **1967**, *37*, 3633.
- 81 (a) Adam, W.; Ortega- Schulte, C. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1007 et références cités. (b) Fantazier, R. M. ; Poustman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5490 et références citées. (c) Volman, D. H. ; ; Wolstenholme, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3041.
- 82 Srinivasan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5063.

- 83 (a) Poustma, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 34, 2925. (b) Poustma, M. L.; Kartch, J. L. *Tetrahedron* **1966**, 22, 2176.
- 84 Menapace, L. W. ; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3047.
- 85 (a) Bogen, S. ; Fensterbank L. ; Malacria, M. *J. Org. Chem* **1999**, 64, 819. (b) Salazar, K. L. ; Khan, M. A. ; Nicholas, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9053. (c) Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1209. (d) Melikyan, G. G. ; Mkrtchyan, V. M. ; Badanyan, S. O. ; Vostrowsky, O. ; Bestmann, H. J. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2037.
- 86 (a) Denieul, M.-P. *Thèse de Doctorat*, **1998**, Université de Paris-Sud, Orsay. (b) Denieul, M.-P. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495.
- 88 Wartenberg, F.-H. ; Junga, H. ; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5251.
- 88 Composé **III.20** obtenu à partir de 2-méthylcyclopentane-1,3-dione.
- 89 Watenberg, F.-H. ; Hellendahl, B. ; Blechert, S. *Synlett*, **1993**, 539.
- 90 Delalogue, F. ; Prunet, J. ; Pancrazi, A. ; Lallemand, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 237.
- 91 Alameda-Angulo, C. ; Quiclet-Sire, B. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 913.
- 92 Boivin, J. ; Fouquet, E. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 85.
- 93 Thompson, A. F. ; Milas, N. A. ; Rovno, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 752.
- 94 Baldwin, J. E. ; Reddy, V. P. *J. Org. Chem.* **1989**, 5, 5264.
- 95 Nahm, S. ; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.
- 96 Xanthates **III.59** et **III.61** obtenus par réaction entre les dérivés chlorés correspondants et le sel de xanthate (Chapitre 1).
- 97 Wagner, A. ; Heitz, M.-P. ; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 557.
- 99 Kuivila, H. G. ; Rahman, W. ; Fish, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2835.
- 99 Cussans, N. J. ; Ley, S. V. Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1650.
- 100 (a) Horváth, A. ; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8120. (b) Zimmer, R. ; Dinesh, C. H. ; Nandan, E. ; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3067. (c) Schuster, H. F. ; Coppola, G. M. dans *Allen in Organic Synthesis*, **1984**, John Wiley & sons.
- 101 Produits synthétisés par François Pautrat il y a quelques années dans le laboratoire.
- 102 Barlaam, B. ; Boivin, J. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7429.
- 103 (a) Das, N. B. ; Sarma, J. C. ; Sharma, R. P., Bordoloi, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 869. (b) Frenette, R. ; Bernstein, M. A. ; Young, R. N. ; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3083. (c) Larock, R. C. ; Leuck, D. J. ; Harrison, L. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6399. (d) Albinati, A. ; Bravo, F. ; Ganazzoli, F. ; Resnati, G. ; Viani, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1405. (e) Fujita, T. ; Watanabe, S. ; Higuchi, Y. ; Suga, K. *Synthesis Commun.* **1984**, 835.
- 104 (a) Lakhrissi, M. ; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5752. (b) Burton, G. ; Elder, J. S. ; Fell, S. C. M. ; Stachulski, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3003. (c) Suda, M. ; Fukushima, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 759. (d) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 801.
- 105 (a) Bandzouzi, A. ; Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 661. (b) Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 449. (c) Hosomi, A. ; Inaba, M. ; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4727. (d) Savignac, P. ; Petrova, J. ; Dreux, M. ; Coutrot, P. *Synthesis* **1975**, 535. (e) Seyferth, D. ; Marmor, S. *J. Organometallic. Chem* **1973**, 59, 237.
- 106 (a) Motherwell, W. B. ; Tozer, M. J. ; Ross, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1437. (b) Hayashi, S. ; Nakai, T. ; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1979**, 983. (c) Corey, E. J. ; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.
- 107 Martin Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939 et références citées.
- 108 (a) Mori, I. ; Takai, K. ; Oshima, K. ; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 40, 4013 et références citées. (b) Marvell, E. N. ; Titterton, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2123 et références citées.
- 109 (a) Jia, C. ; Zhang, Y. ; Zhang, L. *Tetrahedron Asym.* **2003**, 14, 2195. (b) Sis, E. ; Sollogoub, M. ; Mallet, J.-M. ; Sinaï, P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10189.

-
- 110 (a) Ovaska, T. V. ; Roses, J. B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2361. (b) Ovaska, T. V. ; Roark, J. L. ; Shoemaker, C. M. ; Bordner, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5705.
- 111 Föhlisch, B. ; Korfant, H. ; Meining, H. ; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1335 et références citées.
- 112 Favorskii, A. E. *J. Prakt. Chem.* **1913**, 88, 658.
- 113 (a) Verhé, R. ; De Buyck, L. ; De Kimpe, N. ; Kudesia, V. P., Schamp, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1256. (b) Schamp, N. ; De Kimpe, N. ; Coppens, W. *Tetrahedron* **1975**, **31**, 2081. (c) Schamp, N. ; Coppens, W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 28, 2697. (d) Favorskii, A. E. *J. Prakt. Chem.* **1895**, 555 ; **1895**, 534.
- 114 (a) Parsons, P J. ; Charles, M. D. ; Harvey, D. M. ; Sumoreeah, L. R. ; Shell, A. ; Spoors, G. ; Gill, A . L. ; Smith, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2209. (b) Birch, A. J. *Quart. Rev. (London)* **1950**, 4, 69.
- 115 Binot, G. *Thèse Doctoral* **2004**, Ecole Polytechnique, Palaiseau.
- 116 Devon, T. K. ; Scott, A. I. dans « *Naturally Occuring Compounds, vol. II, Terpenes* » : Academic Press, N. Y. **1972**.

